

10/509 5107, 919

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international

Rec'd PCT/PTO 04 OCT 2004

(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/084956 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00, 9/00,
29/00 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01030

(22) Date de dépôt international : 2 avril 2003 (02.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/04220 4 avril 2002 (04.04.2002) FR

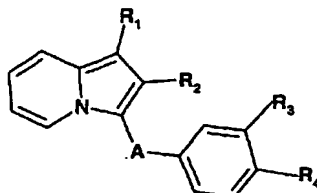
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BADORC,
Alain [FR/FR]; 1, rue Lacanal, F-31120 Roquettes (FR).
BONO, Françoise [FR/FR]; 21, rue Philadelphie de Gerde,
F-31300 Toulouse (FR). BORDES, Marie-Françoise
[FR/FR]; 367, impasse d'Enroux, F-31860 Labarthe-sur
Leze (FR). GUILLO, Nathalie [FR/FR]; 66, quai de
Tounis, F-31000 Toulouse (FR). HERBERT, Jean-Marc
[FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille
(FR).(74) Mandataire : TSITINI-SOULEAU, Maria; Sanofi-Syn-
thelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 1,2,3-SUBSTITUTED INDOLIZINE DERIVATIVES, INHIBITORS OF FGFS, METHOD FOR MAKING
SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE 1,2,3 SUBSTITUEE, INHIBITEURS DES FGFs, LEUR PROCÉDE DE
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

(I)

(57) Abstract: The invention concerns derivatives of formula (I), wherein R₁ represents -OH, (C₁-C₅) alkoxy, carboxyl, (C₂-C₆) alkoxy carbonyl, -NR₅R₆, -NH-SO₂-Alk, -NH-SO₂-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO₂-alk, -O-(CH₂)_n-cAlk, -O-Alk-COOR₇, -O-Alk-O-R₈, -O-Alk-OH, -O-Alk-C(NH₂):NOH, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-CN, -O-(CH₂)_n-Ph, -O-Alk-CO-NR₅R₆, -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇, -CO-NH-Alk; R₂ represents H, (C₁-C₅) alkyl, (C₁-C₅) alkyl halide, (C₃-C₆) cycloalkyl or phenyl optionally substituted; A represents -CO-, -SO- or -SO₂-; R₃ and R₄ identical or different represent each H, (C₁-C₅) alcoxyl, amino, carboxy, (C₂-C₆) alkoxy carbonyl, -OH, nitro, hydroxyamino, -Alk-COOR₇, -NR₅R₆, -NH-Alk-COOR₇, -NH-COO-Alk, -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₅R₁₀, -N(R₁₁)-SO₂-Alk, -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆, -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₅R₁₀, -N(R₁₁)-CO-Alk, -N(R₁₁)-CO-CF₃, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR₅R₁₀, -O-Alk-CO-NR₅R₆, -O-Alk-HetN, or R₃ and R₄ form together an unsaturated heterocycle of 5 to 6 members, optionally in the form of one of their pharmaceutically acceptable salts.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés de formule I : dans laquelle R₁ représente -OH, alcoxy (C₁-C₅, carboxyl, alcoxycarbonyl (C₂-C₆), -NR₅R₆, -NH-SO₂-Alk, -NH-SO₂-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO₂-alk, -O-(CH₂)_n-cAlk, -O-Alk-COOR₇, -O-Alk-O-R₈, -O-Alk-OH, -O-Alk-C(NH₂):NOH, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-CN, -O-(CH₂)_n-Ph, -O-Alk-CO-NR₅R₆, -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇, -CO-NH-Alk, R₂ représente H, alkyle (C₁-C₅), halogénure d'alkyle (C₁-C₅), cycloalkyle (C₃-C₆) ou phényle éventuellement substitué, A représente -CO-, -SO- ou -SO₂-, R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun H, alcoxyl (C₁-C₅), amino, carboxyl, alcoxycarbonyl (C₂-C₆), -OH, nitro, hydroxyamino, -Alk-COOR₇, -NR₅R₆, -NH-Alk-COOR₇, -NH-COO-Alk, -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₅R₁₀, -N(R₁₁)-SO₂-Alk, -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆, -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₅R₁₀, -N(R₁₁)-CO-Alk, -N(R₁₁)-CO-CF₃, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR₅R₁₀, -O-Alk-CO-NR₅R₆, -O-Alk-HetN, ou R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiques acceptables.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/084956 A1



HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **États désignés (régional)** : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Nouveaux dérivés d'indolizine 1,2,3 substituée, inhibiteurs des FGFs, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolizine 1,2,3 substituée, qui sont des inhibiteurs des FGFs (basic Fibroblast Growth factor), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Les FGF sont une famille de polypeptides synthétisés par un grand nombre de cellules lors du développement embryonnaire et par des cellules des tissus adultes dans diverses conditions pathologiques.

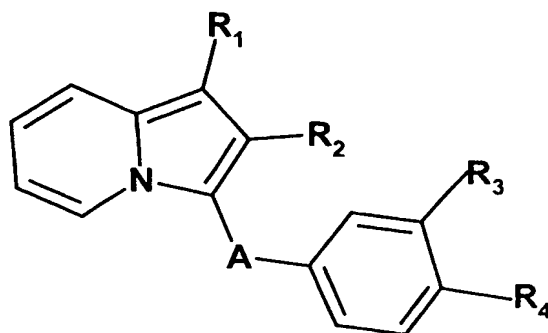
On connaît certains dérivés de naphtyridine diamines et des urées correspondantes qui sont des inhibiteurs sélectifs de FGF-1 (Batley B. et al., *Life Sciences*, (1998), vol 62 n°2, pp143-150 ; Thompson A. et al., *J. Med. Chem.*, (2000), vol 43, pp4200-4211).

Certains dérivés d'indolizine sont décrits dans les demandes de brevets et brevets US 4 378 362, FR 2 341 578, GB 2 064 536, EP 0 097 636, EP 302 792, EP 0 382 628, et EP 0 235 111. Ces composés sont utiles dans le traitement de l'angine de poitrine et de l'arythmie. Des propriétés inhibitrices de la translocation calcique sont décrites pour certains de ces composés.

La demande de brevet EP 0 022 762 décrit également certains dérivés d'indolizine qui possèdent une activité inhibitrice de la xanthine oxydase et de l'adénosine désaminase ainsi qu'une activité uricosurique. Ces composés peuvent être utilisés dans le traitement des désordres physiologiques consécutifs à un excès d'acide urique, des perturbations du système immunitaire et aux agents parasitaires.

Il a été maintenant trouvé que certains composés, dérivés d'indolizine, sont des puissants antagonistes de la liaison des FGFs à ses récepteurs.

Ainsi, la présente invention a pour objet des nouveaux dérivés d'indolizine de formule I,



(I)

dans laquelle

- **R₁** représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-C(NH₂):NOH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

25 dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical $-\text{CO-Alk}$,
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 5
- R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogénure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 10
- A représente un radical $-\text{CO}-$, $-\text{SO}-$ ou $-\text{SO}_2-$,
 - R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
- 15
- $-\text{Alk-COOR}_7$
 - $-\text{NR}_5\text{R}_6$
 - $-\text{NH-Alk-COOR}_7$
 - $-\text{NH-COO-Alk}$
 - $-\text{N(R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk-NR}_9\text{R}_{10}$
 - $-\text{N(R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$
 - $-\text{N(R}_{11})-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$
 - $-\text{N(R}_{11})-\text{CO-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$
 - $-\text{N(R}_{11})-\text{CO-Alk}$
 - $-\text{N(R}_{11})-\text{CO-CF}_3$
 - $-\text{NH-Alk-HetN}$
 - $-\text{O-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$
 - $-\text{O-Alk-CO-NR}_5\text{R}_6$
 - $-\text{O-Alk-HetN}$
- 20
- 25
- 30

dans lesquels n, m, Alk, R_5 , R_6 , et R_7 , ont la signification donnée précédemment pour R_1 et

35

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, à condition toutefois que lorsque R_3 représente un radical alcoxy et R_4 représente un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ ou un radical hydroxy, R_1 ne représente pas un radical alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

On préfère un composé de formule I dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
 - cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
 - n représente un nombre entier de 0 à 5,
 - m représente un nombre entier de 1 à 5,
 - R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
 - R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R₂ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-, -SO₂-,
- R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
- -Alk-COOR₇
 - -NR₅R₆
 - -NH-Alk-COOR₇
 - -NH-COO-Alk
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk
 - -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆

- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-CO-Alk
- -N(R₁₁)-CO-CF₃
- -NH-Alk-HetN

5 dans lesquels n, m, Alk, R₅, R₆, et R₇, ont la signification donnée précédemment pour R₁ et

- R₉ et R₁₀ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 • R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 15 • HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 On préfère en particulier un composé de formule I dans laquelle

- **R₁** représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical -O-Alk-COOH dans laquelle Alk représente un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule -O-Alk-Ph dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph, un radical de formule -NH-SO₂-Ph ou un radical de formule -NH-CO-NH-Ph,

- 30 - **R₂** représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- **A** représente un radical -CO-,
- **R₃** et **R₄** différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

35 éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

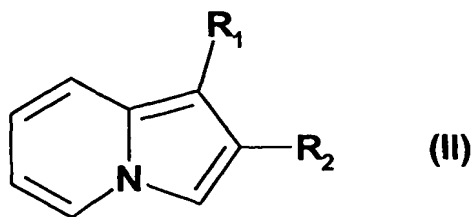
Parmi les composés de l'invention les composés particulièrement préférés sont les suivants :

- (4-amino -3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
- acide 3-(4-amino -3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
- 5 - acide 2-{{3-(4-amino -3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl} oxy} acétique
- (4-amino -3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone
- (4-amino -3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone
- 10 - acide 4-({[3-(4-amino -3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} méthyl) benzoïque
- acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
- 3-[(1-méthoxy -2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
- 15 - acide 4-[(1-méthoxy -2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
- acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
- acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl) amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
- acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
- 20 - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino}-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I caractérisé en ce que

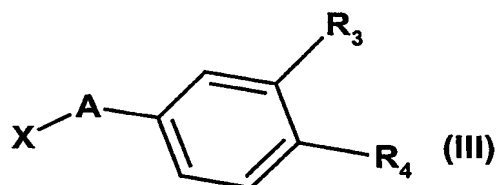
A) on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



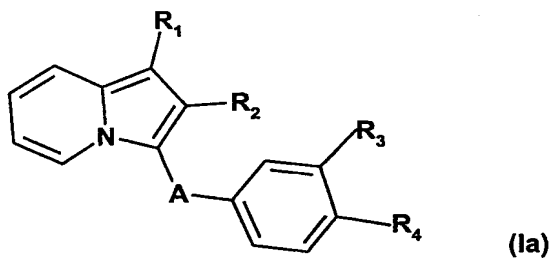
dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée pour la formule I mais R_2 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical d'halogénure d'alkyle,

avec un dérivé de formule III,

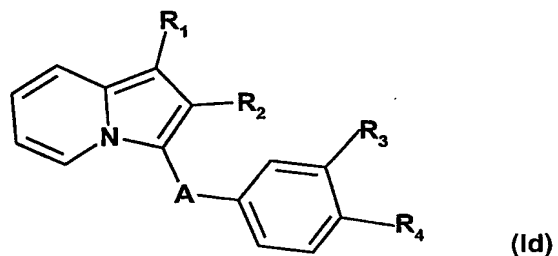
5



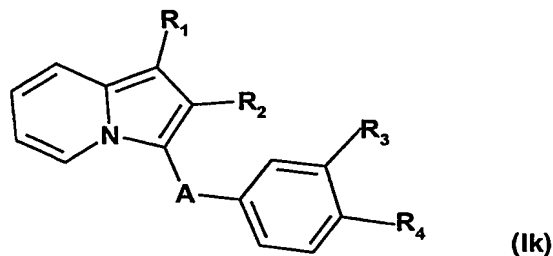
10 dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_3 ou R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical nitro, un radical trifluoroacétamido, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia, Id ou Ik,



R_3 et /ou $R_4 = -NO_2$



R_3 et /ou $R_4 = -CO_2Alkyl$

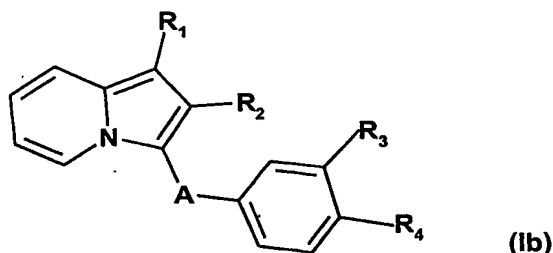


R_3 et /ou $R_4 = -NH-COCF_3$

et ensuite,

- a) on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Ib,

5



R_3 et /ou $R_4 = -NH_2$

dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical amino, lesquels ensuite composés de formule Ib

10

- sont soumis à l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de la formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone) un radical $-NH-Alk-NR_5R_6$ ou un radical $-NH-Alk-COOR_7$ (dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène) à partir duquel par une saponification ultérieure on obtient les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-Alk-COOR_7$ dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène,

15

ou

20

- sont soumis à une acylation pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un

25

radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$,

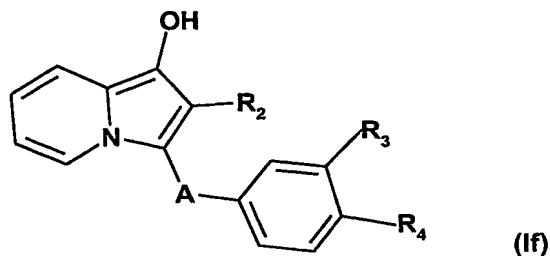
ou

- sont soumis à une sulfonylation, pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$

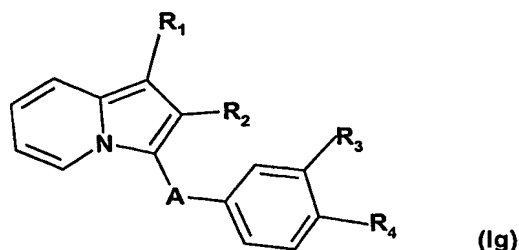
- b) on soumet les composés de formule Id dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyle à une saponification pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

ou

- c) on soumet lorsque R_1 représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à l'action de l'acide trifluoroacétique ou les composés de formule Id à une hydrogénation, pour obtenir les composés de formule If,



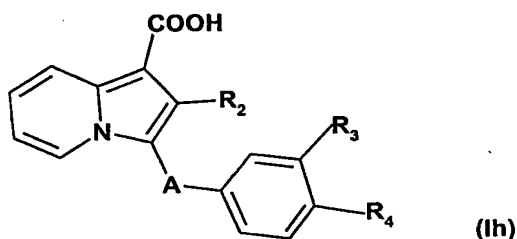
dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et ensuite que l'on soumet les composés de formule If à une O-alkylation pour obtenir les composés de formule Ig,



dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-cAlk}$, un radical $-\text{O-Alk-COOR}_7$, un radical $-\text{O-Alk-NR}_5\text{R}_6$ un radical $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ph}$ un radical $-\text{O-Alk-O-R}_8$, - qui lorsque R_8 représente un radical $-\text{COCH}_3$ peut donner par saponification ultérieure un radical $-\text{O-Alk-OH}$ - ou un radical $-\text{O-Alk-CN}$ qui par traitement avec de l'hydroxylamine conduit à un radical $-\text{O-Alk-C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$,

ou

- d) on soumet lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule Ia à une saponification pour obtenir les composés de formule Ih,



dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, lesquels ensuite sont soumis à l'action d'un dérivé d'amine pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-\text{CO-NH-Alk}$ ou à l'action d'un dérivé d'acide aminé pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-COOR}_7$

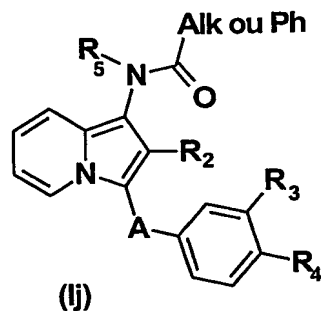
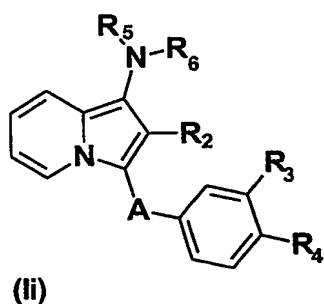
ou

- e) on soumet lorsque R_1 représente un radical $-\text{NH-CO}_2\text{tButyle}$ les composés de formule Ia ou Id

- soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule Ii,

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène, suivie d'une éventuelle alkylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un radical alkyle

5

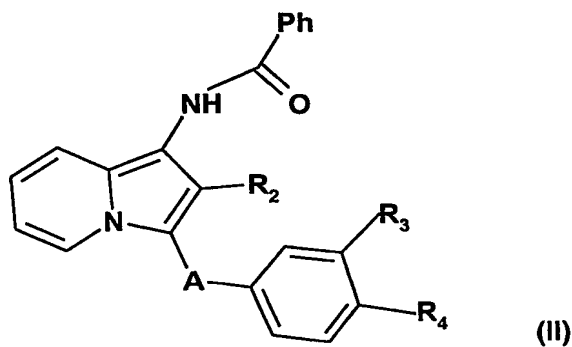


ou

- f) on soumet lorsque R_1 représente un radical $-NH-CO_2tButyle$ les composés de formule Ik

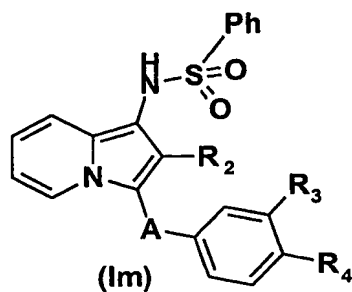
10

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule II

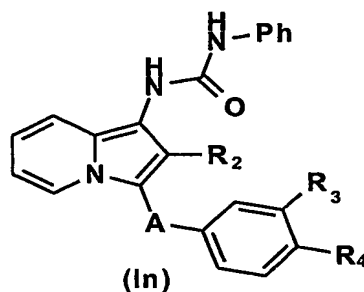


- soit à une déprotection suivie d'une sulfonylation pour obtenir les composés de formule Im

15



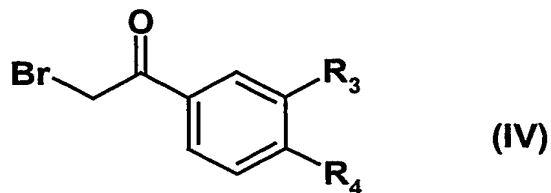
- soit à une déprotection suivie d'un traitement par un phénylisocyanate pour obtenir les composés de formule In



5

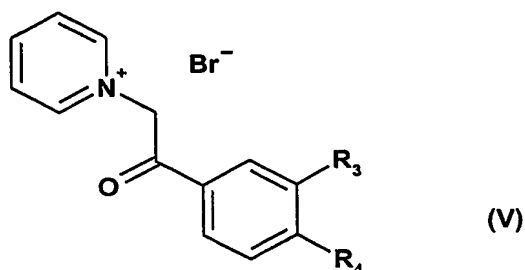
OU

- 10 **B)** lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical d'halogénure d'alkyle et A représente un radical $-\text{CO}-$ on fait réagir la pyridine avec une bromoacétophénone de formule IV,



15

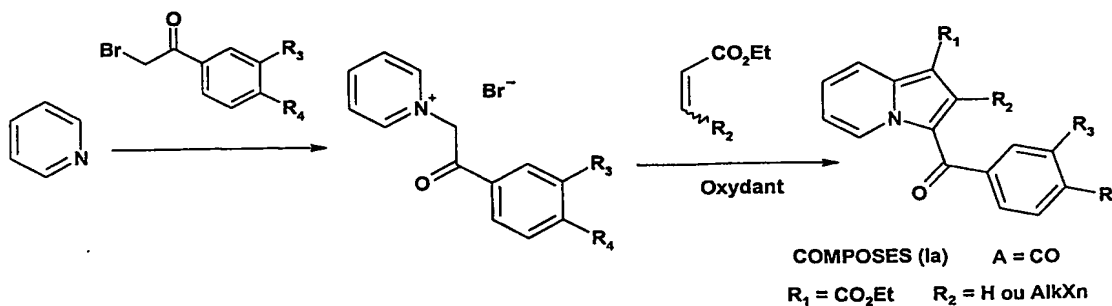
pour obtenir les composés de formule V,



lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate d'éthyle ou un dérivé halogéné de crotonate d'éthyle en présence d'un oxydant pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical éthoxycarbonyl et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle.

Les figures 1 et 2 donnent le schéma de synthèse des produits Ia à Ig et Ik.

Les composés de formule Ia dans lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle, A représente un radical $-\text{CO}-$ et R_1 est un groupement électro-attracteur tel que alcoxycarbonyl sont préparés selon des méthodes connues de cycloaddition [*J. Heterocyclic Chem.*, (2001), 38, 853-857].



La quaternization de la pyridine par une bromoacétophénone convenablement substituée conduit au pyridinium. La cycloaddition 1,3-dipolaire de ce dernier est réalisé en présence d'un oxydant comme le tétrapyrindinecobalt (II) dichromate dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide.

Les composés selon l'invention, quand R_3 et/ou R_4 représentent un radical nitro sont préparés avec des méthodes connues de benzylation (*Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, (1983), 18(4), pp339-346) à partir d'un dérivé d'indolizine de formule II, et un dérivé de chlorure de nitrobenzoyl ou un dérivé de chlorure de nitrobenzène sulfonyl, composés qui correspondent à un composé de formule III. On obtient ainsi les composés de formule Ia.

A partir des composés de la formule Ia par réduction de la fonction nitro on obtient les composés de la formule Ib dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical amino. En soumettant les composés de formule Ib à l'action d'un halogénure d'alkyle on obtient les composés de la formule Ic pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 a les significations données ci-dessus), un radical $-NH-Alk-NR_5R_6$ ou un radical $-NH-Alk-COOR_7$ dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène. A partir de ces derniers composés, en les soumettant à une saponification ultérieure, on obtient les composés pour lesquels R_7 représente un atome d'hydrogène.

Par acylation des composés de formule Ib on obtient les composés de formule Ic pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$.

En soumettant ces composés pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$ à une alkylation avec un dérivé contenant un reste alcoxycarbonyl on obtient les composés de formule I pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$, ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ où R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène. En soumettant ces derniers produits à une saponification, on obtient des composés pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$, ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$.

Par sulfonylation des composés de formule Ib on obtient les composés de formule Ic pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$.

En soumettant ces composés pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$ ou un radical $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ à une alkylation avec un dérivé contenant un reste alcoxycarbonyle on obtient les composés de formule I pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$, ou un radical $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ où R_{11} représente un radical $-\text{Alk}-\text{COOR}_{12}$ où R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène. En soumettant ces derniers produits à une saponification, on obtient des composés pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$, ou un radical $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ où R_{11} représente un radical $-\text{Alk}-\text{COOH}$.

En faisant réagir un dérivé d'indolizine de formule II avec un dérivé de chlorure d'alcoxycarbonylbenzoyle de formule III, on obtient les composés de formule Id dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical alcoxycarbonyle. En soumettant ces derniers composés à une saponification on obtient les composés de formule Ie dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical carboxy.

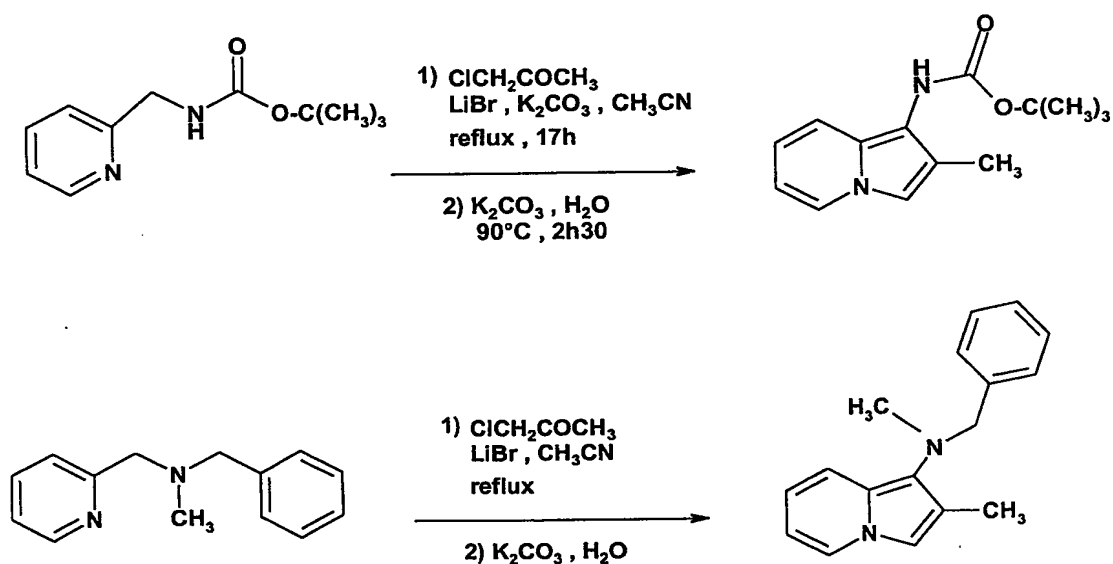
En faisant réagir un dérivé d'indolizine de formule II avec un dérivé de chlorure de trifluoroacétamidobenzoyl de formule III, on obtient les composés de formule Ik dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical trifluoroacétamide. En soumettant ces derniers composés à une hydrolyse basique on obtient les composés de formule Ik dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical carboxy et/ou amino.

Comme représenté dans la figure 2, à partir des composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical benzyloxy et R_3 ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyle, on peut obtenir, en soumettant ces composés à une hydrogénation, les composés de formule If. Quand R_3 ou R_4 représentent un radical nitro, les composés de la formule If sont obtenus par action de l'acide trifluoroacétique.

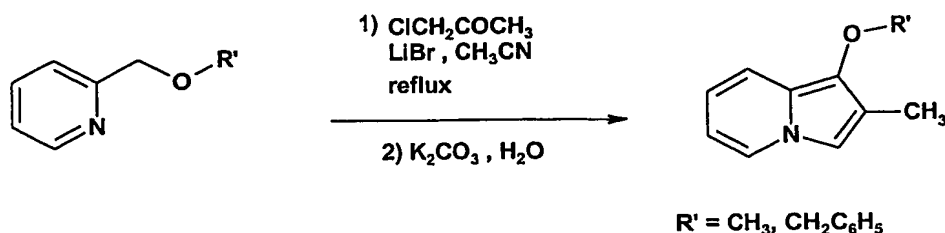
En soumettant les composés de formule If à une O-alkylation, on obtient les composés de formule Ig dans laquelle R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{cAlk}$, un radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$, un radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$, un radical $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{Ph}$, un radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{O}-\text{R}_8$ -qui lorsque R_8 représente un radical $-\text{COCH}_3$ peut donner par saponification le radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{OH}$ -, un radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{CN}$ qui peut conduire au radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{C}(\text{NH}_2):\text{NOH}$ par traitement avec de l'hydroxylamine.

Pour obtenir les composés de formule Ih dans laquelle R_1 est un radical carboxy et A est un radical -CO- ou un radical -SO₂ on soumet les composés de formule Ia dans laquelle R_1 est un radical alcoxycarbonyl à une saponification. Les dérivés de l'acide indolizin-1-yl carboxylique de formule Ih ainsi obtenus peuvent ensuite être soumis à l'action d'une amine pour préparer les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical -CO-NH-Alk, ou à l'action d'un dérivé d'acinoacide pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇.

Les composés de formule II, lorsque R_1 représente un radical -NH-COOtButyle ou un radical -N(CH₃)CH₂C₆H₅ sont préparés selon les schémas de synthèse suivants en utilisant la réaction de Tschitschibabin (*Synthesis*, (1975), p209) pour préparer les indolizines.



Les composés de formule II, lorsque R_1 représente un radical -OCH₃ ou un radical -OCH₂C₆H₅ sont préparés également en utilisant la réaction de Tschitschibabin selon les schéma de synthèse suivant :



Les composés de la formule I sont des antagonistes puissants de FGF1 et 2. Leurs capacités d'inhiber à la fois la formation de nouveaux vaisseaux à partir de cellules endothéliales différenciées et de bloquer la différenciation de cellules de moelle osseuse humaine adulte CD34+ CD133+ en cellules endothéliales a été démontrée *in vitro*. De plus, leur capacité à inhiber l'angiogénèse pathologique a été démontrée *in vivo*. Par ailleurs, il a été démontré que les composés de formule I sont des antagonistes puissants du récepteur FGFR1

De manière générale, les FGFs sont impliqués de façon importante par l'intermédiaire de sécrétions autocrines, paracrines ou juxtacrines dans les phénomènes de dérégulation de la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses. De plus, les FGFs affectent l'angiogénèse tumorale qui joue un rôle prépondérant à la fois sur la croissance de la tumeur mais aussi sur les phénomènes de métastatisation.

L'angiogénèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir de vaisseaux préexistants ou par mobilisation et différenciation de cellules de la moelle osseuse. Ainsi, à la fois une prolifération incontrôlée des cellules endothéliales et une mobilisation d'angioblastes à partir de la moelle osseuse sont observées dans les processus de néovascularisation des tumeurs. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs de croissance stimulent la prolifération endothéliale, et notamment le FGF1 ou a-FGF et le FGF2 ou b-FGF. Ces deux facteurs induisent la prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la néovascularisation *in vivo*. Les a-FGF et b-FGF interagissent avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à activité tyrosine kinase (FGFRs) et les récepteurs de basse affinité de type héparan sulfate protéoglycane (HSPGs) situé à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires. Alors que le rôle paracrine de ces deux facteurs sur les cellules endothéliales est largement décrit, les a-FGF et b-FGF pourraient également intervenir sur ces cellules à travers un processus autocrine. Ainsi, les a-FGF et b-FGF et leurs récepteurs représentent des cibles très

pertinentes pour les thérapies visant à inhiber les processus d'angiogénèse (Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest.*, (1999), vol 501, pp104-1497 ; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, *New York: Plenum Publishers*, (2000), pp7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, *Oncogene*, (2002) vol 21, pp8128-8139).

Par ailleurs, des études systématiques visant à déterminer l'expression due aux a-FGF et b-FGF et de leurs récepteurs (FGFR) sur différents types de cellules tumorales mettent en évidence qu'une réponse cellulaire à ces deux facteurs F est fonctionnelle dans une grande majorité de lignées tumorales humaines étudiées. Ces résultats supportent l'hypothèse qu'un antagoniste des a-FGF et b-FGF pourrait également inhiber la prolifération des cellules tumorales (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., *Int.J.Cancer*, (1999), vol 58, pp81-451).

Les a-FGF et b-FGF jouent un rôle important dans la croissance et le maintien des cellules de la prostate. Il a été montré à la fois dans des modèles animaux et chez l'homme qu'une altération de la réponse cellulaire à ces facteurs joue un rôle primordial dans la progression du cancer de la prostate. En effet dans ces pathologies on enregistre à la fois une augmentation de la production des a-FGF et b-FGF par les fibroblastes et les cellules endothéliales présentes au niveau de la tumeur et une augmentation de l'expression des récepteurs FGFRs sur les cellules tumorales. Ainsi une stimulation paracrine des cellules cancéreuses de la prostate s'opère, et ce processus serait un composant majeur de cette pathologie. Un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs tels que les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Giri D, Ropiquet F., *Clin.Cancer Res.*, (1999), vol 71, pp5-1063 ; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), vol 305, pp 49-293).

Plusieurs travaux montrent la présence de a-FGF et b-FGF et de leurs récepteurs FGFRs à la fois dans les lignées tumorales humaines du sein (notamment MCF7) et dans des biopsies de tumeurs. Ces facteurs seraient responsables dans cette pathologie de l'apparition de phénotype très agressif et induisant une forte métastatisation. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs, comme les composés de la formule I, peut représenter une thérapie de choix

dans ces pathologies (Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., *Exp. Cell Res.*, (2001), vol 262, pp59-68).

Les mélanomes cancéreux sont des tumeurs qui induisent avec une fréquence importante des métastases et qui sont très résistantes aux différents traitements de chimiothérapie. Les processus d'angiogénèse jouent un rôle prépondérant dans la progression d'un mélanome cancéreux. De plus, il a été montré que la probabilité d'apparition de métastases augmente très fortement avec l'augmentation de la vascularisation de la tumeur primaire. Les cellules de mélanomes produisent et sécrètent différents facteurs angiogéniques dont le a-FGF et le b-FGF. Par ailleurs, il a été montré qu'une inhibition de l'effet cellulaire de ces deux facteurs par le FGFR1 soluble bloque *in vitro* la prolifération et la survie des cellules tumorales de mélanome et bloque *in vivo* la progression tumorale. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs comme les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000) ; Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), vol 14, pp 2999-3009).

Les cellules de gliome produisent *in vitro* et *in vivo* du a-FGF et du b-FGF et possèdent à leur surface différents FGFRs. Cela suggère donc que ces deux facteurs par un effet autocrine et paracrine jouent un rôle pivot dans la progression de ce type de tumeur. De plus, comme la plupart des tumeurs solides, la progression des gliomes et leur capacité à induire des métastases est très dépendante des processus angiogéniques dans la tumeur primaire. Il a également été montré que des antisens du FGFR1 bloquent la prolifération d'astrocytomes humains. De plus, des dérivés des naphthalenesulfonates sont décrites pour inhiber les effets cellulaires des a-FGF et b-FGF *in vitro* et l'angiogénèse induite par ces facteurs de croissance *in vivo*. Une injection intracérébrale de ces composés induit une augmentation très significative de l'apoptose et une diminution importante de l'angiogénèse se traduisant par une régression considérable de gliomes chez le rat. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des a-FGF et / ou b-FGF et / ou des récepteurs FGFRs, comme les composés de la présente invention, peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia*, (1999), vol 76, pp28-66 ; Auguste P, Gürsel DB, Lemièrre S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F et al., *Cancer Res.*, (2001), vol 26, pp 61-1717).

Plus récemment le rôle potentiel d'agents pro angiogéniques dans les leucémies et lymphomes a été documenté. En effet de manière générale il a été rapporté que des clones cellulaires dans ces pathologies peuvent être soit détruits naturellement par le système immunitaire soit basculer dans un phénotype angiogénique qui favorise leur survie puis leur prolifération. Ce changement de phénotype est induit par une sur
5 expression de facteurs angiogéniques notamment par les macrophages et / ou une mobilisation de ces facteurs à partir de la matrice extracellulaire (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190). Parmi les facteurs angiogéniques, le b-FGF a été détecté dans de nombreuses
10 lignées cellulaires tumorales lymphoblastiques et hématopoiétiques. Les récepteurs FGFRs sont également présents sur la majorité de ces lignées suggérant un possible effet cellulaire autocrine des a-FGF et b-FGF induisant la prolifération de ces cellules. Par ailleurs il a été rapporté que l'angiogénèse de la moelle osseuse par des effets paracrines était corrélée à la progression de certaines de ces pathologies.

De manière plus particulière il a été montré dans les cellules CLL (chronic lymphocytic leukemia) que le b-FGF induit une augmentation de l'expression de protéine anti apoptotique (Bcl2) conduisant à une augmentation de la survie de ces cellules et participe donc de manière importante à leur cancérisation. De plus, les
15 taux de b-FGF mesurés dans ces cellules sont très bien corrélés avec le stade d'avancement clinique de la maladie et la résistance à la chimiothérapie appliquée dans cette pathologie (fludarabine). Ainsi, un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs, comme les composés de la présente invention, peut représenter une thérapie de choix soit seul soit en association avec la fludarabine
20 ou d'autres produits actifs dans cette pathologie (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190 ; Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), vol 6, pp4-7).

Il existe une corrélation entre le processus d'angiogénèse de la moelle osseuse et les "extramedullar disease" dans les CML (chronic myelomonocytic leukemia).
30 Différentes études démontrent que l'inhibition de l'angiogénèse, en particulier par un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs, pourrait représenter une thérapeutique de choix dans cette pathologie.

La prolifération et la migration de cellules musculaires lisses vasculaires contribuent à l'hypertrophie intinale des artères et joue ainsi un rôle prépondérant
35 dans l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie.

Des études *in vivo* montrent, après lésion de la carotide par "balloon injury", une production locale de a-FGF et de b-FGF. Dans ce même modèle un anticorps neutralisant anti FGF2 inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue ainsi l'hypertrophie intinale.

5 Une protéine chimérique FGF2 liée à une molécule telle que la saponine bloque la liaison du b-FGF à ses récepteurs FGFRs, inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires *in vitro* et l'hypertrophie intinale *in vivo* (Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, FitzGerald D., *Circulation*, (1991), vol 87, pp84-778 ; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), pp96-4083).

10 Ainsi, les antagonistes des récepteurs FGFRs, tels que les composés de la présente invention représentent une thérapie de choix, soit seul, soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le PDGF, dans le traitement des pathologies liées à la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post-angioplastie ou suite à la pose de prothèses endovasculaires (stents) ou lors de pontages aorto-coronariens.

L'hypertrophie cardiaque intervient en réponse à un stress de la paroi ventriculaire induit par une surcharge en terme de pression ou de volume. Cette surcharge peut
20 être la conséquence de nombreux états physio pathologiques comme l'hypertension, l'AC (aortic coarctation), l'infarctus du myocarde, et différents troubles vasculaires. Les conséquences de cette pathologie sont des changements morphologiques, moléculaires et fonctionnels comme l'hypertrophie des myocytes cardiaques, l'accumulation de protéines matricielles et la ré-expression de gènes fœtaux. Le b-FGF est impliqué dans cette pathologie. En effet l'addition de b-FGF à des cultures de cardiomyocytes de rat nouveau-né modifie le profil des gènes correspondants aux protéines contractiles conduisant à un profil de gènes de type fœtaux. De manière
25 complémentaire des myocytes de rat adulte montrent une réponse hypertrophique sous l'effet du b-FGF, cette réponse étant bloquée par des anticorps neutralisants anti b-FGF. Des expériences réalisées *in vivo* sur des souris transgéniques "knock-out" pour le b-FGF, montrent que le b-FGF est le facteur stimulant majeur de l'hypertrophie des myocyte cardiaque dans cette pathologie (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M et al., *J.Clin. Invest.*, (1999), vol 19, pp104-709).

35 Ainsi un composé, comme les composés de la présente invention, possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs représente une thérapie de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et toute autre pathologie associée à une

dégénérescence du tissu cardiaque. Ce traitement pourrait être réalisé seul ou en association avec les traitements courants (beta-bloquants, diurétiques, antagonistes d'angiotensine, antiarythmiques, anti-calciques, anti-thrombotiques etc...)

5 Les troubles vasculaires dus au diabète se caractérisent par une altération de la réactivité vasculaire et du flux sanguin, une hyperperméabilité, une réponse proliférative exacerbée et une augmentation des dépôts de protéines matricielles. De manière plus précise le a-FGF et le b-FGF sont présents dans les membranes pré
10 rétinienne de patients ayant des rétinopathies diabétiques, dans les membranes des capillaires sous jacents et dans l'humeur vitrée de malades souffrants de rétinopathies prolifératives. Un récepteur du FGF soluble capable de lier à la fois le a-FGF et le b-FGF est développé dans les troubles vasculaires liés au diabète (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), vol 84, pp6-1671). Ainsi un composé comme les composés de formule I possédant une activité antagoniste des
15 récepteurs FGFRs représente une thérapie de choix soit seul soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le VEGF.

20 L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie chronique avec une étiologie inconnue. Alors qu'elle affecte de nombreux organes, la forme la plus sévère de RA est une inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la destruction. L'angiogénèse semble affecter de manière importante la progression de cette pathologie. Ainsi le a-FGF et le b-FGF ont été détectés dans le tissu synovial et dans le fluide articulaire de patients atteints de RA, indiquant que ce facteur de
25 croissance intervient dans l'initiation et / ou la progression de cette pathologie. Dans des modèles de AIA (adjuvant-induced model of arthritis) chez le rat, il a été montré que la sur-expression de b-FGF augmente la sévérité de la maladie alors qu'un anticorps neutralisant anti b-FGF bloque la progression de la RA (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T et al., *J.Immunol.*, (2002), vol 57, pp 168-450 ; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol.20, pp38-714). Ainsi les composés selon
30 l'invention représentent une thérapie de choix dans cette pathologie.

35 Les IBD (inflammatory bowel disease) comprennent deux formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les UC (ulcerative colitis) et la maladie de Crohn's (CD). Les IBD sont caractérisées par une dysfonction immunitaire se traduisant par une production inappropriée de cytokines inflammatoires induisant

l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogénèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction. Des taux circulants et locaux de b-FGF importants ont été mesurés chez des patients atteints de ces pathologies (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), vol 28, pp 96-822 ; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), vol 12, pp35-408). Les composés de l'invention présentant une activité anti angiogénique importante dans un modèle d'angiogénèse inflammatoire représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Les FGFR1 2 et 3 sont impliqués dans les processus de chronogénèse et ostéogénèse. Des mutations conduisant à l'expression de FGFRs toujours activés ont été reliées à un grand nombre de maladies génétiques humaines se traduisant par des malformations du squelette comme les syndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss et Bear-Stevenson cutis gyrata. Certaines de ces mutations affectant plus particulièrement le FGFR3 conduisent notamment à des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia); ACH étant la forme la plus courante de nanisme. D'un point de vue biochimique l'activation soutenue de ces récepteurs s'effectue par une dimérisation du récepteur en absence de ligand (Chen L., Adar R. , Yang X. Monson E.O., LI C., Hauschka P.V, Yagon A. and Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol 104 n° 11, pp 1517-1525). Ainsi les composés de l'invention présentant une activité antagoniste de la liaison du b-FGF au FGFR et inhibant ainsi la dimérisation du récepteur représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important (poumon, sein, prostate, œsophage) ou induisant des métastases (colon, estomac, mélanome) ou étant sensibles au a-FGF ou au b-FGF de manière autocrine ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies. Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie adaptée. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, la resténose post angioplastie dans le traitement des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires et l'hypertrophie cardiaque ou de complications vasculaires du diabète

comme les rétinopathies diabétiques. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD. Enfin les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule I selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaitée : orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueux, locale ou rectale.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont administrées de préférence par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, les principes actifs peuvent être administrés sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues.

On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

5

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

10

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

15

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

20

La quantité de principe actif à administrer dépend, comme toujours, du degré de progression de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient.

Les compositions selon l'invention, pour une administration orale, contiennent donc des doses recommandées de 0,01 à 700 mg.

25

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

PREPARATIONS

Préparation I

Synthèse de *tert*-butyl -2-méthylindolizin-1-yl carbamate

5 A 10g (48m.moles) de *tert*-butyl [(pyridin-2-yl) méthyl] carbamate dans 50ml d'acétonitrile, on ajoute 11.7g (62.4m.moles) de carbonate de potassium et 6.3g (72m.moles) de bromure de lithium puis 5ml (62.4m.moles) de chloroacétone et on chauffe à reflux pendant une nuit.

10 On refroidit et on ajoute 40ml d'eau et 11.7g (62.4m.moles) de carbonate de potassium puis on chauffe à 90°C pendant 2h30. Le milieu réactionnel est refroidi et extrait à l'acétate d'éthyle.

15 La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène / acétate d'éthyle (95 : 5). On recueille 6.27g d'une poudre blanche.

Rendement : 53%

Point de Fusion : 111°C

Préparation II

Synthèse de : *N*-benzyl *N*-méthyl *N*-(2-méthylindolizin-1-yl) amine

25 Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de la préparation I en utilisant la réaction de Tschitschibabin et en partant de 2.47g de *N*-benzyl *N*-méthyl *N*-[(pyridin-2-yl) méthyl] amine et de chloroacétone. On obtient 970mg d'une huile jaune.

Rendement : 34%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) : MH+ = 251

Préparation III

Synthèse de la 1-méthoxy 2-méthylindolizine

35 Ce composé est obtenu en partant de la 2-(méthoxyméthyl)pyridine et de la chloroacétone en utilisant la réaction de Tschitschibabin. Le produit est isolé sous forme d'une huile jaune qui cristallise au congélateur.

Rendement : 77.5%

Spectrométrie de Masse (Mode ES+) : MH+ = 161.8

Préparation IV**Synthèse de la 1-benzyloxy-2-méthylindolizine.**

Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans la Préparation I en utilisant la réaction de Tschitschibabin.

Le produit est isolé sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 39%.

Préparation V**Synthèse du 5-(chlorocarbonyl)-2-[(2,2,2-trifluoroacétyl) amino] benzoate de méthyle****Etape A**

Synthèse de l'acide 4-amino-3-(méthoxycarbonyl) benzoïque A 2.5g (12.1 m.moles) d'acide 2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-6-carboxylique [décrit dans *J.Med. Chem.*; (1981), 24(6), 735-742] en solution dans 10ml de diméthylformamide et 10ml de méthanol, on ajoute 150mg (1.21 m.mole) de 4-diméthylaminopyridine. et chauffe le mélange à 60°C pendant 3 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu dans de l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle, filtré et séché. On obtient 1.98g d'une poudre blanche.

Rendement : 84%

Point de fusion : 224.5°C

Etape B**Synthèse de l'acide 3-(méthoxycarbonyl)-4-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino] benzoate de méthyle**

A 1.0g (5.12 m.moles) d'acide 4-amino-3-(méthoxycarbonyl)benzoïque en suspension dans 15ml de dichlorométhane, on ajoute rapidement 868µl (6.15 m.moles) d'anhydride trifluoroacétique. On agite la solution pendant 30 minutes à température ambiante. On concentre la solution à sec et on reprend le solide obtenu dans un mélange pentane/éther éthylique puis on filtre. On obtient 1.48g d'une poudre blanche après séchage.

Rendement : 99%

Point de fusion : 239°C

Etape C

A 784mg (2.69 m.moles) d'acide 3-(méthoxycarbonyl)-4-[(2,2,2-trifluoroacétyl) amino] benzoate de méthyle en solution dans 9ml de dichlorométhane, on ajoute 530µl (7.27m.moles) de chlorure de thionyle et 3 gouttes de diméthylformamide puis chauffe à reflux 90 minutes. Le milieu est évaporé à sec, entraîne l'excès de chlorure de thionyle par co-évaporation avec du toluène. On obtient 834mg de chlorure d'acide sous forme d'un solide jaune, utilisé tel quel sans autre purification dans les étapes de benzylation des indolizines.

Rendement : quantitatif.

EXEMPLES**Exemple 1****(1-methoxy 2-méthyl indolizin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone**

A 3g (0.0186mole) de 1-méthoxy 2-méthylindolizine dont la préparation est décrite dans la Préparation III dissout dans 50ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 4.21g (0.0195 moles) de chlorure de 3-méthoxy 4-nitrobenzoyle et on agite à température ambiante pendant 4 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane. Après évaporation on obtient 6.05g d'un solide jaune.

Rendement : 95%

Point de fusion : 287°C

Exemples 2 à 28

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule I, pour lesquels A représente un radical -CO-, décrits dans le Tableau I ci-dessous, par benzylation de la position 3 des indolizines diversement substituées en position 1 et 2 avec les chlorures de benzoyle substitués adéquats.

TABLEAU I

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Point de Fusion (°C) ou Spectro de Masse (MH ⁺)
2	OBn	Ph	OMe	NO ₂	94	186°C
3	OBn	Me	OMe	NO ₂	95	153°C
4	OBn	Me	H	CO ₂ Me	70.5	110°C
5	OMe	cPr	OMe	NO ₂	81	112°C
6	OMe	Ph	OMe	NO ₂	82	65°C
7	OMe	Me	H	NO ₂	88	146°C
8	OMe	Me	H	CO ₂ Me	92	143°C
9	OMe	Me	CO ₂ Me	H	75	121°C
10	OMe	Me	NO ₂	CO ₂ Me	57	138°C
11	OMe	Me	OMe	CO ₂ Me	88.5	145°C
12	OMe	Me	H	CH ₂ CO ₂ Me	75	94°C
13	CO ₂ Et	Me	OMe	-NO ₂	91	137°C
14	CO ₂ Et	Me	OMe	CO ₂ Me	45.5	141°C
15	CO ₂ Et	Ph	OMe	NO ₂	85	151°C
16	CO ₂ Et	Me	H	CO ₂ Me	98	139°C
17	N(Me)Bn	Me	OMe	NO ₂	90	MH ⁺ = 430.3
18	NHBOC	Me	OMe	NO ₂	76	MH ⁺ = 426.5
19	CO ₂ Et	Me	CO ₂ Me	NO ₂	92	137°C
20	OMe	Me	CO ₂ Me	NO ₂	100	150°C
21	OMe	Me	NO ₂	OMe	90	135°C
22	CO ₂ Et	Me	NO ₂	OMe	30	60°C
23	CO ₂ Et	Me	CO ₂ Me	NO ₂	92	137°C
24	OMe	Me	CO ₂ Me	OMe	69	119°C
25	CO ₂ Et	Me	CO ₂ Me	OMe	12	110°C
26	OMe	cPr	CO ₂ Me	NO ₂	34	MH ⁺ = 395.2
27	NH-BOC	Me	CO ₂ Me	NO ₂	81	92°C
28	NH-BOC	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	81	226°C

5

Bn = benzyle

Me = méthyle

Et = éthyle

BOC = *t*butoxycarbonyle

10

Exemple 29**(1-amino-2-méthyl indolizin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone**

A une solution de 643mg (1.51 m.mole) de *tert*-butyl 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carbamate dans 20ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 2.32ml d'acide trifluoroacétique. L'introduction terminée, on laisse revenir à température ambiante et on agite 4 heures. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Les cristaux obtenus sont repris à l'éther isopropylique, filtrés, lavés à l'éther isopropylique puis séchés. On obtient 425mg d'un solide brun. Rendement : 87%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) $MH^+ = 326.3$

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule I pour lesquels A représente un radical -CO-, décrits dans le Tableau II ci-dessous, par déprotection de l'amine en position 1 des indolizines à l'aide d'acide trifluoroacétique

TABLEAU II

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Point de Fusion (°C)
30	NH ₂	Me	CO ₂ Me	NO ₂	91	162°C
31	NH ₂	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	88	231°C

Exemple 32**N-[3-(3-methoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] méthane sulfonamide**

A une solution de 350mg (1.08 m.mole) du composé de l'exemple 29 dans 3ml de pyridine, on ajoute 0.292ml (3.78m.moles) de chlorure de mésyle et agite à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique 1N et extrait au dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous

pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'éthanol. On obtient 327mg de cristaux jaunes.

Rendement : 75%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) $MH^+ = 404.3$

5

Exemple 33

5-[(1-[(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino}-2-méthylindolizin-3-yl) carbonyl]-2-[(2,2,2-trifluoroacétyl) amino] benzoate de méthyle

10

Ce composé est préparé selon le même procédé que l'exemple précédent par sulfonylation du 5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[2,2,2-trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle par le chlorure de 3-méthoxybenzene sulfonyle. On obtient 466mg d'une poudre jaune.

Rendement : 83%

15

Point de fusion : 220.5°C

Exemple 34

20

5-[(1-[(3-méthoxyanilino)carbonyl]amino}-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle

25

A 400mg (0.95 m.mole) de 5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[2,2,2-trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle dissous dans 13ml de tétrahydrofurane, on ajoute 140µl (1.05 m.mole) de 3-méthoxyphénylisocyanate. On chauffe le mélange réactionnel à 40°C pendant 20 heures et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu dans de l'acétone, on filtre le solide et on le lave avec de l'acétone puis de l'éther éthylique. On obtient 442mg d'une poudre jaune.

Rendement : 82%

Point de fusion : 314°C

30

35

Exemple 35

(3-méthoxy 4-nitrophényl) [2-méthyl 1-(méthylamino) indolizin-3-yl] méthanone

ETAPE A

5 Synthèse du *tert*-butyl 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl (méthyl) carbamate

10 A 315mg (7.9m.moles) d'hydruure de sodium (à 60% en dispersion dans l'huile) en suspension dans 10ml de tétrahydrofurane refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 3.05g (7.2 m.moles) de *tert*-butyl 3- (3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl-indolizin-1-yl carbamate en solution dans 50ml de tétrahydrofurane. Après 1 heure d'agitation à 0°C, on ajoute 0.59ml (9.5 m.moles) d'iodure de méthyle en maintenant à 0°C. On laisse revenir à température ambiante et on agite 1 heure. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

15 On obtient 3.47g d'une mousse orangée.

Rendement : 96%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) $MH^+ = 440.3$.

20 **ETAPE B**

A une solution de 3.38g (7.7 m.moles) du produit obtenu à l'étape A dans 60ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 13 ml d'acide trifluoroacétique. L'introduction terminée, on laisse revenir à température ambiante et on agite 3 heures.

25 Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

30 Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange toluène/ acétate d'éthyle (9/1). Après évaporation on obtient 2.2g d'une poudre rouge.

Rendement : 76%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) $MH^+ = 340.2$

Exemple 36 et 37

En procédant selon l'exemple 35-Etape A, on synthétise les composés de formule I, pour lesquels A représente un radical -CO-, décrits dans le Tableau ci-dessous, par alkylation du carbamate de tert-butyl en position 1 des indolizines avec le chlorure de 3-méthoxybenzyle en présence d'hydruure de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide

TABLEAU III

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Point de Fusion (°C) ou Spectro de Masse (MH+)
36	N(BOC)Bn-3-OMe	Me	OMe	NO ₂	91	MH+ = 546.4
37	N(BOC)Bn-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NO ₂	80	65°C

Exemples 38 et 39

En procédant selon l'exemple 35-Etape B, on synthétise les composés de formule I, pour lesquels A représente un radical -CO-, décrits dans le Tableau IV ci-dessous, par déprotection de l'amine en position 1 des indolizines à l'aide d'acide trifluoroacétique.

TABLEAU IV

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Spectro de Masse (MH+)
38	NHBn-3-OMe	Me	OMe	NO ₂	89	MH+ = 446.3
39	NHBn-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	99	MH+ = 444.4

Exemple 40

[1 - (diméthylamino) 2-méthyl indolizin-3-yl] (3-méthoxy -4- nitrophényl) méthanone

A 44mg (1.1 m.mole) d'hydruure de sodium (à 60% en dispersion dans l'huile) en suspension dans 5ml de tétrahydrofurane refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 382mg (1.1 m.mole) du composé de l'exemple 21 en solution dans 10ml de

tétrahydrofurane. L'introduction terminée, on laisse revenir à température ambiante 1 heure, puis on ajoute 69 μ l (1.1 m.mole) d'iodure de méthyle et on agite à température ambiante 17 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5). On obtient 143mg d'une mousse orangée.

Rendement : 37%

Exemple 41

{1-[(3-méthoxybenzyl)(méthyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone

A 542mg (1.22 m.mole) de {1-[(3-méthoxybenzyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone en solution dans 15ml de diméthylformamide, on ajoute 595mg (1.83 m.mole) de carbonate de césium et 83 μ l (1.34 m.mole) d'iodure de méthyle.

On chauffe le mélange réactionnel à 40°C pendant 21 heures.

On verse le mélange dans une solution de chlorure de sodium saturée et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5).

On obtient une gomme rouge.

Rendement : 96%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) MH⁺ = 460.3

Exemple 42

2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzyl) (méthyl) amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoate de méthyle

Ce composé est préparé selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple ci-dessus à partir de 340mg (0.76 m.mole) de 2-amino-5-({1-[(3-

méthoxybenzyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)benzoate de méthyle. On obtient 260mg d'un solide orange.

Rendement : 80%

Point de fusion : 60°C

5

Exemple 43

5-([1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)-2-[2,2,2-trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle

10 A 1.16g (7.6 m.moles) d'acide 3-méthoxybenzoïque dissous dans 30ml de diméthylformamide et 60ml de dichlorométhane, on ajoute 3.37g (7.6 m.moles) de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) et 2.1ml de triéthylamine.

15 On agite à température ambiante pendant 15 minutes puis on ajoute 3.04g (7.2 m.moles) de 5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[2,2,2-trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle.

Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on filtre le précipité jaune obtenu dans le milieu réactionnel et on le lave avec du dichlorométhane. On obtient 2.38g d'une poudre jaune.

20 Rendement : 60%

Point de fusion : 239°C

Exemple 44 à 61

25 En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le tableau V ci-dessous par couplage du (1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone ou du 5-[(1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)carbonyl]-2-[2,2,2-trifluoroacétyl)amino]benzoate de méthyle avec l'acide carboxylique approprié en présence de benzotriazol-1-yloxy-tris (diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP).

30

TABLEAU V

Exemple	R1	R2	R3	R4	Rendement (%)	Point de Fusion (°C)
44	NHCOPh-4-Cl	Me	OMe	NO ₂	76	255°C
45	NHCOPh-4-CO ₂ Me	Me	OMe	NO ₂	88	274°C
46	NHCOPh-3-OMe	Me	OMe	NO ₂	86	180°C
47	NHCOPh-3-OMe-4-NO ₂	Me	OMe	NO ₂	60	286°C
48	NHCOPh-2,3-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	87	215°C
49	NHCOPh-2,5-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	83	214°C
50	NHCOPh-3,4-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	76	260°C
51	NHCOPh-3,4,5-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	83	259 °C
52	NHCOPh-3,5-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	74	223°C
53	NHCOPh-3-OMe 4-Me	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	82	251 °C
54	NHCOPh-3,4-méthylènediox	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	79	245°C
55	NHCOPh-3-OMe 4-Cl	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	82	264°C
56	NHCOPh-3-OMe 4-F	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	27	260°C
57	NHCOPh-2,5-OMe 4-Cl	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	82	242°C
58	NHCO-5-indolyl	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	76	186°C
59	NHCOPh-3-OMe 4-CO ₂ Me	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	77	191°C
60	NHCOPh-3-OCF ₃	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	60	258°C
61	NHCOPh-2,4,5-OMe	Me	CO ₂ Me	NHCOCF ₃	64	253°C

5

Exemple 62***N*-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] acétamide**

10 A 410mg (1.26 m.mole) de (1-amino-2-méthylindolizin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone dissous dans 10ml de dichlorométhane, on ajoute 1.20ml (12.60 m.moles) d'anhydride acétique.

On agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 15 minutes. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'éther éthylique puis séché pour donner 295mg d'une poudre orange.

15

Rendement : 63%

Point de fusion : 238°C

Exemple 63

5 **3-méthoxy-*N*-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]-*N*-méthylbenzamide**

A 466mg (1.01 m.mole) de 3-méthoxy-*N*-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl]benzamide en solution dans 19ml de tétrahydrofurane, on ajoute 51mg d'hydrure de sodium (suspension dans l'huile 60%).

10 On agite à température ambiante pendant 10 minutes puis on ajoute 65µl d'iodure de méthyle. Après agitation pendant 2 heures, on ajoute de l'eau au milieu réactionnel puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

15 On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 435mg d'un solide jaune.

Rendement : 91%

Point de fusion : 190°C

Exemple 64

20 **5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)(méthyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)-2-nitrobenzoate de méthyle**

25 Ce composé est préparé selon le protocole décrit pour l'exemple ci-dessus par méthylation de 1.9g (3.9 m.moles) de 5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl}carbonyl)-2-nitrobenzoate de méthyle avec l'iodure de méthyle.

On obtient 1.85g d'un solide rouge.

Rendement : 84%

Point de fusion : 158.5°C

30

Exemple 65

[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-(trifluorométhyl)indolizin-1-yl]carboxylate d'éthyle

5 ETAPE A

Synthèse du bromure de 1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-oxoéthyl]pyridinium

10 A 1.32g (4.82m.moles) de 2-bromo-1-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-1-éthanone, décrit dans Bull. Soc. Chim. Fr., (1962), 2255-2261, en solution dans 13ml d'acétonitrile on ajoute 467µl (5.78m.moles) de pyridine et on agite à température ambiante pendant 5 heures.

Le milieu réactionnel est précipité.

On ajoute de l'éther éthylique, on filtre, on lave les cristaux à l'éther éthylique puis on sèche. On obtient 1.65g de cristaux jaunes.

15 Rendement : 97%

Point de fusion : 216°C.

ETAPE B

20 A 219µl (1.56m.mole) de triéthylamine dans 4.5ml de diméthylformamide, on ajoute par portions 500mg (1.42m.mole) de bromure de 1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-oxoéthyl] pyridinium puis 1.06ml (7.08m.moles) de 4,4,4-trifluorocrotonate d'éthyle et 561mg (0.92m.mole) de tétrapyridinecobalt (II) dichromate.

25 On porte le milieu réactionnel à 90°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est refroidi puis versé sur de l'acide chlorhydrique 1N et le produit ainsi obtenu est extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est décantée, lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

30 Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 437mg d'une poudre jaune.

Rendement : 71%

Point de fusion : 63°C.

Exemple 66**[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)indolizin-1-yl]carboxylate d'éthyle**

Ce composé est obtenu selon le même procédé que l'exemple précédent à l'étape B par cycloaddition 1,3-dipolaire du bromure de 1-[2-(3-méthoxy-4-nitrophényl)-2-oxoéthyl]pyridinium (obtenu à l'étape A de l'exemple précédent) avec l'acrylate d'éthyle. On obtient après purification par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant au dichlorométhane une poudre jaune.

Rendement : 78%

Point de fusion : 168°C.

Exemple 67**(1-hydroxy 2-méthyl indolizin-3-yl) (3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone**

Une solution de 5g (12mmoles) de [1-(benzyloxy) 2-méthyl indolizin-3-yl] (3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone composé de l'exemple 3, dans 30ml d'acide trifluoroacétique est portée au reflux pendant 2 heures.

Le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite.

Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (99/1). On obtient 2.93g d'une poudre orange.

Rendement : 75%

Point de fusion : 193°C

Exemple 68**4-([3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} méthyl) benzoate de méthyle**

A une solution de 1g (3.06mmoles) de (1-hydroxy-2-méthyl-3-indoliziny) (3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone dans 16ml de diméthylformamide en présence de 508mg (3.68mmoles) de carbonate de potassium, on ajoute 812mg (3.37mmoles) de 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle et on chauffe à 90°C pendant 4 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant

avec un mélange de toluène/acétate d'éthyle (9/1). On obtient 880mg d'une poudre jaune.

Rendement : 60.5%

Point de fusion : 154°C.

5

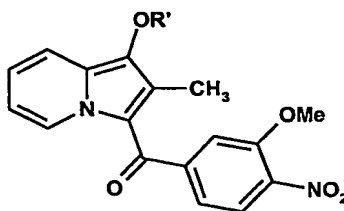
Exemples 69 à 84

10

En procédant selon le procédé décrit dans l'exemple 68, on synthétise les composés décrits dans le Tableau VI ci-dessous, par alkylation du (1-hydroxy 2-méthyl indolizin-3-yl) (3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone avec les dérivés halogénés convenablement choisis. Pour obtenir le composé de l'exemple 80 on soumet le composé de l'exemple 79 à une saponification.

15

TABLEAU VI



$R_1 = OR'$

Composés de formule Ia

Exemple	R'	Rendement (%)	Point de Fusion
69	CH ₂ C ₆ H ₅ -2Cl	90	173°C
70	CH ₂ C ₆ H ₅ -3Cl	74	179°C
71	CH ₂ C ₆ H ₅ -4Cl	82	162°C
72	CH ₂ C ₆ H ₅ -2OMe	84	148°C
73	CH ₂ C ₆ H ₅ -3OMe	67.5	145°C
74	CH ₂ C ₆ H ₅ -4OMe	71	135°C
75	CH ₂ C ₆ H ₅ -3CO ₂ Me	57	171°C
76	CH ₂ CO ₂ Et	91	127°C
77	CH ₂ CONH ₂	65	222°C
78	(CH ₂) ₂ NMe ₂	26	108°C
79	(CH ₂) ₂ OAc	68	Huile
80	(CH ₂) ₂ OH	90	142°C

81	CH ₂ CN	91.5	176°C
82	iPr	19	283°C
83	CH ₂ cPr	22	111°C
84	CH ₂ C ₆ H ₅ -2-CO ₂ Me	82	146°C

Exemple 85**4-[(1-hydroxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle**

A 3.45g (8.64mmoles) de 4-[(1-(benzyloxy) 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle dans 40ml d'éthanol en présence de 690mg de Pd/C à 10% on ajoute 8.75ml (86.37mmoles) de cyclohexène et on chauffe à reflux pendant une heure.

Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, le catalyseur est éliminé par filtration sur talc. Le filtrat est sous pression réduite.

Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (98/2). On obtient 2.5g d'une poudre orange.

Rendement : 93.5%

Point de fusion : 192°C

Exemple 86**4-[[1-(2-ethoxy 2-oxoéthoxy) 2-méthyl indolizin-3-yl]carbonyl] benzoate de méthyle**

A 500mg (1.62mmole) de 4-[(1-hydroxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle, composé de l'exemple 85, dans 10ml de diméthylformamide en présence de 268mg (1.94mmole) de carbonate de potassium, on ajoute 202µl (1.78mmole) de bromoacétate d'éthyle et on chauffe à 90°C pendant une heure.

On refroidit, on verse le milieu réactionnel sur de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle puis on décante. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène/acétate d'éthyle (9/1).

On obtient 570mg d'une poudre jaune.

Rendement : 89%

Point de fusion : 84.5°C

Exemple 87

4-({1-[(3-méthoxybenzyl)oxy] 2-méthyl indolizin-3-yl} carbonyl) benzoate de méthyle Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que celui de l'exemple 86, par O-alkylation du 4-[(1-hydroxy 2-méthylindolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle avec le bromure de 3-méthoxybenzyle. On obtient une poudre jaune qui fond à 106°C.

Rendement : 76%.

Exemple 88**Acide 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique**

A 5g (13.1 m.moles) de 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle, composé de l'exemple 13 - préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 par benzylation du (2-méthylindolizin-1-yl) carboxylate d'éthyle décrit dans *J. Chem. Soc.*, (1963), pp3277-3280 -, en suspension dans 50ml de dioxanne on ajoute 26.2ml de soude 1N et chauffe à reflux 17 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et lavé à l'éther éthylique, décanté. La phase aqueuse est acidifiée à pH 6 avec une solution d'hydrogénosulfate de potassium et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 4.9g d'une poudre orange. Rendement quantitatif.

Point de fusion : 215°C

Exemple 89**N-éthyl 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxamide**

A une solution de 750mg (2.12m.moles) d'acide de l'exemple 88 dans 12ml de diméthylformamide, on ajoute 0.61ml (4.34m.moles) de triéthylamine et par portions 983mg (2.22m.moles) de benzotriazol-1-yl oxy-tris (diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate. On agite 5mn à température ambiante puis on ajoute 182mg (2.22 m.moles) de chlorhydrate d'éthylamine.

Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante, versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec dichlorométhane/méthanol (98/2). On obtient 700mg d'une poudre jaune.

Rendement : 87%

Point de fusion : 188°C

Exemple 90

Ethyl 2-({3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthylindolizin-1-yl} carbonyl) amino) acétate

Ce composé est obtenu selon le même procédé que le composé précédent, par couplage de l'acide 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique avec le chlorhydrate du glycinate d'éthyle.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec dichlorométhane/méthanol (93/7). On obtient une poudre jaune.

Rendement : 86%

Point de fusion : 191°C

Exemple 91

1-méthoxy 2-méthyl 3-[(4-nitrophényl) sulfonyl] indolizine

A 500mg (3.1m.moles) de 1-méthoxy 2-méthylindolizine dissout dans 8ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 690mg (3.1m.moles) de chlorure de 4-nitrobenzène sulfonyle en solution dans 4ml de 1,2-dichloroéthane et agite à température ambiante pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et du dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1). On obtient 330mg d'une huile jaune.

Rendement : 31%

Exemple 92

1-méthoxy 2-méthyl 3-[(3-nitrophényl) sulfonyl] indolizine

Ce composé est préparé selon le protocole décrit pour l'exemple ci-dessus par sulfonylation de 1g (6.2 m.moles) de 1-méthoxy 2-méthylindolizine avec le chlorure de 3-nitrobenzène sulfonyle. On obtient 540mg d'une huile jaune.

Rendement : 98%

Exemple 93**Sel de sodium de l'acide 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl)sulfonyl] benzoïque**

5 Ce composé est obtenu selon le même opératoire que le composé de l'exemple 91, par sulfonylation de la 1-méthoxy 2-méthylindolizine avec l'acide 4-chlorosulfonyl benzoïque. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec dichlorométhane/acétone (9/1). On obtient 120mg d'une poudre jaune.

Rendement : 11%.

10 Le produit dissout dans le méthanol est salifié par ajout d'un équivalent de soude 1N. Le méthanol est évaporé et le résidu est cristallisé dans l'acétone. Le produit est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther éthylique et séché. On obtient 100mg de sel de sodium sous forme d'une poudre jaune.

15 Point de fusion : 175°C.

Exemple 94**(4-amino 3-méthoxyphényl)(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone**

20 A 6g (0.0176mole) de (1-méthoxy-2-méthyl-3-indoliziny)(3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone, composé de l'exemple 1, dans 100ml d'éthanol, on ajoute 700mg de Pd/C à 10% puis 35.71ml (0.352mole) de cyclohexène et on chauffe à reflux 2 heures. Le milieu réactionnel est refroidi, filtré sur talc et lave le catalyseur au dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris
25 au dichlorométhane. On lave la phase organique à la soude 1N puis à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On recueille 5.05g d'une poudre jaune.

Le produit est salifié par dissolution de la poudre précédemment obtenue dans 60ml de dichlorométhane plus 20ml de méthanol puis l'ajout de 21ml d'acide
30 chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Après addition d'éther éthylique, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther éthylique puis séché. On recueille 5.4g d'une poudre jaune sous forme de chlorhydrate.

Rendement : 88%

Point de fusion : 198°C

Exemples 95 à 117

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le Tableau VII ci-dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec le cyclohexène en présence de Pd/C à 10% comme catalyseur.

TABLEAU VII

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt (%)	Sels	Point de fusion ou Spectro de Masse (MH ⁺)
95	OMe	C ₆ H ₅	OMe	NH ₂	90	HCl, 0.45H ₂ O	209°C
96	OMe	cPr	OMe	NH ₂	95	HCl, 0.15H ₂ O	191°C
97	CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	91	HCl	194°C
98	OCH ₂ CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	182°C
99	OCH ₂ CONH ₂	Me	OMe	NH ₂	87	HCl	MH ⁺ =354.1
100	O(CH ₂) ₂ OH	Me	OMe	NH ₂	89	HCl, 0.5H ₂ O	205°C
101	OMe	Me	H	NH ₂	86	HCl, 0.2H ₂ O	221°C
102	CONHEt	Me	OMe	NH ₂	72	HCl, 0.45H ₂ O	221°C
103	CONHCH ₂ CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	91	HCl, 1.05H ₂ O	196°C
104	OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	87	0.4H ₂ O	297°C
105	CO ₂ Et	Me	CO ₂ Me	NH ₂	95	-	172°C
106	OMe	Me	NH ₂	OMe	82	HCl	209°C
107	CO ₂ Et	C ₆ H ₅	OMe	NH ₂	86	-	180°C
108	CO ₂ Et	Me	NH ₂	OMe	85	-	162°C
109	CO ₂ Et	CF ₃	OMe	NH ₂	81	-	75°C
110	CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	89	-	143°C
111	NHCOPh-4-CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	72	HCl	275°C
112	NHCOPh-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	77	HCl, 0.4H ₂ O	209°C
113	NHCOPh(3-OMe)4-NH ₂	Me	OMe	NH ₂	82	2HCl, 1H ₂ O	178°C
114	NHAc	Me	OMe	NH ₂	57	HCl, 0.35H ₂ O	253°C
115	N(Me)COPh-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	98	HCl	113°C
116	N(Me)COPh-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	99	-	91°C
117	N(BOC)COPh-3-OMe	Me	CO ₂ Me	NH ₂	98	-	82°C

Exemple 118

Chlorhydrate de (4-amino 3-méthoxyphényl) {1-[(2-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl indolizin-3-yl} méthanone

A 470mg (1.04m.mole) de {1-[(2-chlorobenzyl)oxy] 2-méthyl indolizin-3-yl}(3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone dans 5ml de méthanol et 10ml de dichlorométhane, on ajoute 47mg de Pd/C à 10% puis 253μl (5.21m.mole) d'hydrate

d'hydrazine et on agite à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est filtré sur talc et lave le catalyseur au méthanol.

Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et concentre sous pression réduite. On recueille 460mg d'une poudre jaune.

Le produit est salifié par dissolution de la poudre précédemment obtenue dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol puis on ajoute 1.25ml (1.2 équivalent) d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Après addition d'éther éthylique, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther éthylique puis séché. On recueille 440mg d'une poudre jaune sous forme de chlorhydrate $0.65\text{H}_2\text{O}$.

Rendement : 90%

Point de fusion : 177°C

Exemple 119 à 140

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 118, on synthétise les composés décrits dans le Tableau VIII ci-dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec l'hydrate d'hydrazine en présence de Pd/C à 10% comme catalyseur.

TABLEAU VIII

Exemple	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt (%)	Sels	Point de fusion ou Spectro de Masse (MH ⁺)
119	CO	OBn	C ₆ H ₅	OMe	NH ₂	94	HCl, 0.2H ₂ O	207°C
120	CO	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	Me	OMe	NH ₂	31	2HCl, 2H ₂ O	246°C
121	CO	OBn-4-Cl	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	177°C
122	CO	OBn-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	95	HCl	181°C
123	CO	OBn-4-OMe	Me	OMe	NH ₂	99	HCl, 0.3H ₂ O	128°C
124	CO	OBn-2-OMe	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	164°C
125	CO	OBn-3-CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	75	HCl	185°C
126	CO	OBn-4-CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	93	HCl, 1H ₂ O	160°C
127	CO	OBn-3-Cl	Me	OMe	NH ₂	96	HCl	175°C
128	CO	N(Me)Bn	Me	OMe	NH ₂	78	HCl, 1.6H ₂ O	114°C
129	CO	NHBOC	Me	OMe	NH ₂	95	base	MH ⁺ = 396.4
130	CO	NHMe	Me	OMe	NH ₂	88	HCl, 1.15H ₂ O	210°C
131	CO	NHSO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	83	HCl	228°C
132	CO	OMe	Me	NH ₂	CO ₂ Me	72	-	135°C
133	SO ₂	OMe	Me	H	NH ₂	66	-	157°C
134	SO ₂	OMe	Me	NH ₂	H	45	-	137°C
135	CO	OCH ₂ cPr	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	181°C
136	CO	OiBu	Me	OMe	NH ₂	60	HCl	103°C
137	CO	NMe ₂	Me	OMe	NH ₂	80	2HCl, 0.2H ₂ O	171°C
138	CO	OBn-2-CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	98	HCl, 0.5H ₂ O	185°C
139	CO	NHBn-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	72	HCl	186°C
140	CO	N(Me)Bn-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	95	HCl, 1.5H ₂ O	161°C

5

Exemple 141**4-chloro-N-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] benzamide**

Un mélange de 384mg (0.83 m.mole) de 4-chloro-N-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-2-méthylindolizin-1-yl] benzamide et 115mg d'oxyde de platine dans 9ml de diméthylformamide est agité sous 5 bars d'hydrogène à température ambiante pendant 24 heures, puis filtré sur talc. Le filtrat est concentré sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec toluène/acétone (9/1 à 8/2). A la poudre jaune obtenue mise en suspension dans 5ml de dichlorométhane et 5ml de méthanol, on ajoute 1ml d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'acétone puis dissout dans

10

15

2ml de méthanol et 40ml d'eau. Le chlorhydrate ainsi obtenu est lyophilisé. On obtient 162 mg d'une poudre orange.

Rendement : 50%

Point de fusion : 191°C

Exemple 142

[1-(2-hydroxyéthoxy) 2-méthyl indolizin-3-yl] (3-méthoxy-4-nitro-phényl) méthanone

A 420mg (1.02 m.mole) d'acétate de 2-[[3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} éthyle, composé de l'exemple 79 dissout dans 6ml de dioxanne, on ajoute 1.52ml de soude 1N et agite à température ambiante 6 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 340mg d'une poudre orange utilisée sans autre purification dans l'étape ultérieure de réduction du nitro.

Rendement : 90%

Point de fusion : 142°C.

Exemple 143

Sel de sodium d'acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl-3-indoliziny) carbonyl] benzoïque A 720mg (2.23 m.moles) de 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle, composé de l'exemple 8) en solution dans 15ml de méthanol plus 15ml de dioxanne on ajoute 2.45ml de soude 1N et on agite à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, on lave à l'éther éthylique et on décante. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N et extrait au dichlorométhane.

La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 700mg d'une poudre orange que l'on met en suspension dans 20ml de méthanol puis on ajoute un équivalent de soude 1N. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'acétone. Le produit est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther éthylique On sèche et on obtient 680mg de poudre jaune.

Rendement (sel de Na) : 92%

Point de fusion > 400°C.

Exemples 144 à 157

En procédant selon le procédé décrit dans l'exemple 143 on synthétise les composés décrits dans le Tableau IX ci-dessous, par saponification de la fonction ester des composés de formule Id

TABLEAU IX

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt (%)	Sels	Point de fusion
144	OMe	Me	CO ₂ H	H	76	Na	218°C
145	OMe	Me	NO ₂	CO ₂ H	85	Na	265°C
146	OMe	Me	NH ₂	CO ₂ H	77	Na	315°C
147	OBn-3-OMe	Me	H	CO ₂ H	81	Na, 0.7H ₂ O	268°C
148	OMe	Me	OMe	CO ₂ H	87	Na, 1H ₂ O	235°C
149	OMe	Me	H	CH ₂ CO ₂ H	91	Na, 0.7H ₂ O	248°C
150	OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	98	Na, 1H ₂ O	258°C
151	OMe	Me	CO ₂ H	NO ₂	83	Na, 0.95H ₂ O	164°C
152	OMe	Me	CO ₂ H	OMe	92	Na, 0.65H ₂ O	318°C
153	H	Me	CO ₂ H	NH ₂	95	Na, 1.3H ₂ O	300°C
154	OMe	cPr	CO ₂ H	NH ₂	100	Na, 1.75H ₂ O	249°C
155	N(Me)COPh-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	77	Na, 3.2 H ₂ O	230°C
156	NHBn-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	83	Na, 1.15H ₂ O	164°C
157	N(Me)Bn-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	78	Na, 1.2H ₂ O	211°C

Exemple 158

Acide 2-amino- 5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque

A 3.31g (6.0 m.moles) de 5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl)-2-[2,2,2-trifluoroacétyl]amino]benzoate de méthyle en suspension dans 40ml de dioxane et 20ml de méthanol, on ajoute 6.6ml d'une solution de soude (2N). On chauffe le milieu réactionnel à reflux pendant 2.5 heures, puis laisse revenir à température ambiante et concentre sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et on extrait avec l'acétate d'éthyle. Après décantation, on acidifie la phase aqueuse avec une solution molaire d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré, lavé abondamment à l'eau et séché sous vide. On obtient 2.4g d'une poudre jaune.

Rendement : 90%

Point de fusion : 290°C

Sel de Na, monohydrate : Point de fusion : 265°C

5

Exemples 159 à 174

En procédant selon la procédure décrite ci-dessus, on synthétise les composés de formule I dans laquelle A représente - CO- décrits dans le tableau X ci-dessous par hydrolyse de l'ester méthylique et du trifluoroacétamide de R3 et R4 avec de la soude

10

TABLEAU X

Exemple	R1	R2	R3	R4	Rendement (%)	Sels	Point de Fusion (°C)
159	NHCOPh-2,3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	75	Na, 3.0 H ₂ O	236°C
160	NHCOPh-2,5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	77	Na, 2.5 H ₂ O	265°C
161	NHCOPh-3,4-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	79	Na, 2.0 H ₂ O	331°C
162	NHCOPh-3,4,5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	92	Na, 1.5 H ₂ O	349°C
163	NHCOPh-3,5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	71	Na, 2.0 H ₂ O	293°C
164	NHCOPh-(3-OMe)4-Me	Me	CO ₂ H	NH ₂	78	Na, 1.0 H ₂ O	277°C
165	NHCOPh-3,4-méthylènedioxy	Me	CO ₂ H	NH ₂	94	Na, 1.8 H ₂ O	>400°C
166	NHCOPh(4-Cl)-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	67	Na, 3.0 H ₂ O	320°C
167	NHCOPh(4-F)3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	72	Na, 2.25 H ₂ O	276°C
168	NHCOPh(4-Cl)2.5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	82	Na, 2.5 H ₂ O	280°C
169	NHCO-5-indolyl	Me	CO ₂ H	NH ₂	86	Na, 2.8 H ₂ O	296°C
170	NHCOPh(3-OMe)4-CO ₂ H	Me	CO ₂ H	NH ₂	74	2Na, 2.5 H ₂ O	323°C
171	NHCOPh-3-OCF ₃	Me	CO ₂ H	NH ₂	76	Na, 1.5 H ₂ O	321°C
172	NHCOPh-2,4,5-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	53	Na, 2.5 H ₂ O	272°C
173	NHSO ₂ Ph-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	50	Na, 2 H ₂ O	238°C
174	NHCONHPh-3-OMe	Me	CO ₂ H	NH ₂	75	Na, 1.2 H ₂ O	378°C

15

Exemple 175

Acide 3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthylindolizin-1-yl carboxylique

A 2.1g (5.96 m.moles) de 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-2-méthyl-1-indolizine carboxylate d'éthyle en solution dans 30ml de dioxanne on ajoute 30ml de soude 2N

20

et on chauffe à reflux pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite.

Le résidu est repris à l'eau, lavé à l'éther éthylique, décanté. La phase aqueuse est acidifiée à pH 6.5 avec une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 1.8g d'une poudre jaune. Rendement : 93%

Deux sels du composé sont ensuite préparés :

Sel de Sodium monohydrate ; Point de fusion : 224°C Chlorhydrate ; Point de fusion : 213°C

Exemples 176 à 185

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le Tableau XI ci-dessous, par saponification de la fonction ester contenue dans le substituant R₁ des composés de formule Id, dans laquelle A représente un radical -CO- avec de la soude.

TABLEAU XI

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Sels	Point de Fusion (°C)
176	OCH ₂ CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	91	-	227°C
177	CONHCH ₂ CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	90	Na, 0.95H ₂ O	297°C
178	OBn-3-CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	84	Na, 1.25H ₂ O	207°C
179	OBn-4-CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	76	Na, 0.7H ₂ O	216°C
180	CO ₂ H	C ₆ H ₅	3-OMe	4-NH ₂	84	Na, 1.25H ₂ O	305°C
181	OBn-2-CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	100	Na, 1.5H ₂ O	Déc.174
182	CO ₂ H	CF ₃	3-OMe	4-NH ₂	87	Na, 1H ₂ O	330°C
183	CO ₂ H	H	3-OMe	4-NH ₂	90	Na, 1.9H ₂ O	254°C
184	CO ₂ H	Me	3-NH ₂	4-OMe	91	Na, 1H ₂ O	225°C
185	NHCOPh-4-CO ₂ H	Me	OMe	NH ₂	48	HCl	256°C

Exemple 186**Sel disodique d'acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique**

A 910mg (2.49 m.moles) de 3-[4-(méthoxycarbonyl) benzoyl] 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle en solution dans 20ml de dioxanne plus 20ml d'éthanol, on ajoute 7.47ml de soude 1N et on chauffe à reflux pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, on lave à l'éther éthylique et on décante. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 650mg d'une poudre jaune que l'on met en suspension dans 20ml de méthanol puis ajoute 4.02ml de soude 1N (2 éq.).

La solution obtenue est concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'acétone. Le produit est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther éthylique et séché. On obtient 700mg de poudre jaune.

Rendement sel disodique dihydraté : 81%

Point de fusion > 400°C.

Exemples 187 à 191

En procédant selon l'exemple 186, on synthétise les composés décrits dans le Tableau XII ci-dessous, par saponification des fonctions esters contenues dans les substituants R₁ et R₄ des composés de formule I, dans laquelle A représente un radical -CO-, avec de la soude 1N

TABLEAU XII

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Sels	Point de Fusion (°C)
187	OCH ₂ CO ₂ H	Me	H	CO ₂ H	90	2Na, 2H ₂ O	>400°C
188	CO ₂ H	Me	OMe	CO ₂ H	96	2Na, 1.5H ₂ O	323°C
189	CO ₂ H	Me	CO ₂ H	NH ₂	82	2Na, 1.9H ₂ O	336°C
190	CO ₂ H	Me	CO ₂ H	NO ₂	96	2Na, 2.5H ₂ O	321°C
191	CO ₂ H	Me	CO ₂ H	OMe	66	2Na, 1.4H ₂ O	310°C

Exemple 192

Chlorhydrate de (4-{{3-(dibutylamino) propyl}amino} 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone

A 278.4mg (2.25m.moles) de tertibutylate de potassium dans 5ml de tétrahydrofurane, on ajoute 700mg (2.25 m.moles) de (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthylindolizin-3-yl) méthanone, composé décrit à l'exemple 94 dissout dans 5ml de tétrahydrofurane et on agite 15 minutes à température ambiante.

On ajoute ensuite 510.5mg (2.48 m.moles) de chlorure de dibutylaminopropyle dans 5ml de tétrahydrofurane et on porte au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est refroidi et versé sur de l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / acétone (9/1) puis (1/1).

On obtient 700mg d'une résine orangée que l'on salifie dans l'éther éthylique par ajout d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique.

Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'éther éthylique et séchés. On obtient une poudre orangée sous forme chlorhydrate, 1.25 H₂O.

Rendement : 65%

Point de fusion : 51°C

Exemple 193

Chlorhydrate de [3-méthoxy 4-(méthylamino) phényl] (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 192 par alkylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthylindolizin-3-yl) méthanone avec l'iodure de méthyle. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 45%

Point de fusion : 172°C

Exemple 194

Dichlorhydrate de (4-[[3-(dibutylamino) propyl] amino] 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone

Obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 192 par alkylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone, composé de l'exemple 95) avec le chlorure de dibutylaminopropyle. On obtient une poudre orangée (dichlorhydrate, 1.3 H₂O.)

Rendement : 37%

Point de fusion : 158°C

Exemple 195

2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 192 par alkylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthylindolizin-3-yl) méthanone, composé de l'exemple 94 avec le bromoacétate d'éthyle. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 60.5%

Point de fusion : 125°C

Exemple 196

Acide 2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique

A 1g (2.52 m.moles) de 2-{2-méthoxy-4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle, composé obtenu à l'exemple 195, en solution dans 10ml d'éthanol on ajoute 3.15ml de soude 1N et on agite à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, lavé à l'éther éthylique et décanté. La phase aqueuse est neutralisée avec de l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché puis repris à l'éther éthylique, filtré et séché. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 48.5%

Point de fusion : 196°C

Exemple 197

2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle

Ce composé a été obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 192 par alkylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone, composé de l'exemple 95 avec le bromoacétate d'éthyle. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 78%

Point de fusion : 132°C

Exemple 198

Acide 2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique

Obtenu selon le même mode opératoire que le composé de l'exemple 196 par saponification du 2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle, composé de l'exemple 197 avec la soude 1N. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 80%

Point de fusion : 206°C

Exemple 199

Chlorhydrate de 3-(dibutylamino) *N*-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} propanamide

A 2.5g (8.06 m.moles) de (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone, composé de l'exemple 94, dans 20ml de dichlorométhane refroidi à 5°C, on ajoute 2.5ml (17.7m.moles) de triéthylamine puis 846µl (8.86m.moles) de chlorure de 3-chloropropionyle en solution dans 10ml de dichlorométhane et on agite pendant 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium et concentré sous pression réduite.

Le résidu obtenu est dissout dans 40ml d'éthanol et on ajoute 1.7g (13.2m.moles) de dibutylamine puis on chauffe à reflux pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur

colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (98 : 2). On obtient 2.6g de produit qui est salifié par ajout d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre jaune (chlorhydrate, 0.25H₂O).

Rendement : 65%

Point de fusion : 82°C

Exemple 200

Chlorhydrate de 3-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} propanamide

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 199 par acylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone avec le chlorure de 3-chloropropionyle, suivi d'une amination avec la dibutylamine. On obtient une poudre jaune (Chlorhydrate, hémihydrate).

Rendement : 52%

Point de fusion : 190°C

Exemple 201

N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} acétamide

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 199 par acylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone composé de l'exemple 94 avec le chlorure d'acétyle. Le produit est purifié par chromatographie flash sur silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (99 : 1). On obtient une poudre jaune (0.3 H₂O)

Rendement : 73%

Point de fusion 180°C

Exemple 202

2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phénylcarbamate d'éthyle

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 199 par acylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone avec le chloroformate d'éthyle. Le produit est purifié par

chromatographie flash sur silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 41%

Point de fusion : 140°C

5

Exemple 203

Chlorhydrate de 2-{{3-(dibutylamino) propanoyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle

10 A 89,1mg (2.23 m.moles) d'hydru de sodium, à 60% en dispersion dans l'huile, dans 10ml de diméthylformamide on ajoute goutte à goutte 1g (2.03 m.moles) de 3-(dibutylamino) *N*-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} propanamide, composé de l'exemple 199, en solution dans 10ml de diméthylformamide puis agite à température ambiante 1 heure. On ajoute
15 ensuite 247µl (2.23 m.moles) de bromoacétate d'éthyle et on agite à température ambiante pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous
20 pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (97:3). On obtient 850mg d'une huile qui est dissoute dans l'éther éthylique et salifiée par ajout d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient des cristaux jaunes (chlorhydrate, hydrate).

25 Rendement : 72%

Point de fusion : 67°C

Exemple 204

30 **Chlorhydrate d'acide 2-{{3-(dibutylamino) propanoyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino}acétique**

A 340mg (0.586 m.moles) de 2-{{3-(dibutylamino) propanoyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle obtenu à l'exemple 203, en solution dans 5ml d'éthanol, on ajoute 586µl de soude 1N et on
35 agite à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, lavé à l'éther éthylique et décanté. La phase aqueuse est neutralisée avec de l'acide chlorhydrique 1N, et extrait au

dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (8 : 2). On obtient 230mg d'une huile qui est dissoute dans l'acétate d'éthyle et salifiée par ajout d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre jaune (Chlorhydrate, 0.6H₂O)

Rendement : 71%

Point de fusion : 151°C

Exemple 205

Chlorhydrate de 2-{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl-3-indoliziny] carbonyl] anilino} acétate d'éthyle

Obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 203 par alkylation de 3-(dibutylamino) *N*-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} propanamide composé de l'exemple 200, avec le bromoacétate d'éthyle. On obtient après salification avec de l'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique une poudre jaune (chlorhydrate).

Rendement : 55%

Point de fusion : 64°C

Exemple 206

Chlorhydrate de l'acide 2-{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique Obtenu selon le même mode opératoire que celui de l'exemple 204 par saponification de 2-{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy-2-phényl indolizin-3-yl)carbonyl] anilino} acétate d'éthyle, composé de l'exemple 205, avec de la soude 1N. On obtient après salification avec de l'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique une poudre jaune.

Rendement : 75%

Point de fusion : 113°C

Exemple 207

Chlorhydrate de 2-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} 1-éthanesulfonamide

5 A 1g (3.22 m.moles) de (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone dans 15ml de dichlorométhane, on ajoute 471.5µl (3.38m.moles) de triéthylamine puis 346.9µl (3.22m.moles) de chlorure de 2-chloroéthylsulfonyl en solution dans 5ml de dichlorométhane et on agite à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium
10 et concentré sous pression réduite.

Le résidu obtenu est dissout dans 10ml d'éthanol. On ajoute 375mg (2.9m.moles) de dibutylamine et on chauffe à reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (98 : 2).
15 On obtient 1.18g de produit qui est salifié par ajout d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre jaune (chlorhydrate, hémihydrate).

Rendement : 69%

Point de fusion : 91°C

Exemple 208

Chlorhydrate 2-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} 1-éthanesulfonamide

25 Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de l'exemple 207 par sulfonylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone avec le chlorure de 2-chloroéthylsulfonyl, suivi d'une amination avec la dibutylamine. On obtient une poudre jaune (chlorhydrate, hémihydrate).

Rendement : 63%

30 Point de fusion : 111°C

Exemple 209

35 **N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} méthanesulfonamide** Obtenu selon le même mode opératoire que le composé de l'exemple 207 par sulfonylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone avec le chlorure de méthanesulfonyl. Le produit

est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène / acétate d'éthyle (7 : 3). On obtient une poudre jaune.

Rendement : 67%

Point de fusion : 165°C

Exemple 210

3-{3-méthoxy 4-[(méthylsulfonyl) amino] benzoyl} 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 207 par sulfonylation de la 3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle composé de l'exemple 97, avec le chlorure de méthanesulfonyle. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène / acétate d'éthyle (8 : 2). On obtient une poudre

Rendement : 57%

Point de fusion : 178°C

Exemple 211

Sel de sodium de l'acide 3-{3-méthoxy 4-[(méthylsulfonyl) amino] benzoyl} 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique

A 290mg (0.675m.mole) de 3-{3-méthoxy 4-[(méthylsulfonyl) amino] benzoyl} 2-méthyl indoliz-1-yl carboxylate d'éthyle dans 7ml de dioxanne plus 7ml d'eau, on ajoute 1ml de lessive de soude et on chauffe à reflux pendant 6 heures.

On refroidit, on verse sur de l'eau et on neutralise avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium puis on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

On obtient 220mg d'une poudre jaune. Le produit est salifié par ajout d'un équivalent de soude 1N à une suspension du produit dans l'eau et agitation à température ambiante jusqu'à dissolution.

La solution obtenue est ensuite lyophilisée. On recueille un lyophilisat jaune (sel de Na, 1.85 H₂O)

Rendement : 81%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) MH⁺ = 403.2

Exemple 212

Chlorhydrate de l'acide 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique

ETAPE A

2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate de benzyle

A 400mg (0.755m.mole) de 2-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} 1-éthanesulfonamide, composé de l'exemple 207, en solution dans 10ml de diméthylformamide, on ajoute 125mg (0.906m.mole) de carbonate de potassium puis 142 μ l (0.906m.mole) de bromoacétate de benzyle et on chauffe à 60°C pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle.

La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (98 : 2). On obtient 440mg d'une huile engagée directement dans l'étape suivante.

Rendement : 86%

ETAPE B

A 430mg (0.634m.mole) de 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate de benzyle dans 5ml d'éthanol, en présence de 100mg de Pd/C à 10%, on ajoute 1.3ml (12.7m.mole) de cyclohexène et on porte au reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est refroidi. On filtre le catalyseur et on concentre sous pression réduite le filtrat.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (9 : 1). On obtient 250mg d'une huile qui est dissoute dans l'acétate d'éthyle et salifiée par ajout d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre orange(chlorhydrate, dihydrate)

Rendement : 67%

Point de fusion : 85°C

Exemple 213

Chlorhydrate de 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate de benzyle

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que l'exemple 212 étape A par alkylation de 2-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl}-1-éthanesulfonamide, avec le bromoacétate de benzyle.

On obtient après salification avec de l'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique une poudre jaune (chlorhydrate, hémihydrate).

Rendement : 55%

Point de fusion : 95°C

Exemple 214

Chlorhydrate de l'acide 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que l'exemple 212 étape B par hydrogénation de 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin- 3-yl) carbonyl] anilino}acétate de benzyle composé de l'exemple 213, avec du cyclohexène en présence de Pd/C dans l'éthanol. On obtient après salification avec de l'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique une poudre jaune (chlorhydrate, 1.5H₂O)

Rendement : 75%

Point de fusion : 113°C

Exemple 215

Etude de la liaison ¹²⁵I – b-FGF au Récepteur purifié FGF R α IIIc par méthode de scintillation de proximité

Des plaques NBS (NBS plate 96 well solid white CORNING 3600) sont coatées avec 100 µl de gélatine 0.1 % par puit, 2 heures à 37°C. Au terme de l'incubation, on élimine le coating, on rince et on sèche bien les plaques. On distribue 100 µl de tampon de binding (Tampon Bis Tris 40 mM pH 7.0) dans les plaques.

Les dilutions des composés de l'invention sont réparties dans les puits à raison de 10 µl / puit. On distribue ensuite 10 µl / puit de b-FGF (AMERSHAM ARM 35050) et 10 µl / puit de FGF R α III c (R&D Systems 658 FR). On ajoute après 10 µl / puit de ¹²⁵I – bFGF (Dupont NEN NEX 268 – Activité spécifique > 70 µCi) et 50 µl / puit

des billes SPA (AMERSHAM RPQN 00019). On agite quelques secondes la plaque et on l'incube 60 minutes à 37°C et à l'abri de la lumière.

Au terme de l'incubation, la plaque est lue dans un compteur de radioactivité MIBROBETA TRILUX (: WALLAC – PERKINELMER)

Les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-6} M et 10^{-9} M.

Exemple 216

Effets des composés de la formule I sur la prolifération d'HUVECs versus 30 ng/ml de b-FGF ou 10 ng/ml de a-FGF

Coater les plaques 24 puits (FALCON PRIMARIA) avec 200 µl d'une solution de fibronectine (50 µg / ml préparée dans du PBS) / puits.

Ensemencer à raison de 30000 cellules / ml / puit dans un milieu RPMI 1640 + 10 % SVF + 1% Glutamine + mélange Héparine-ECGF (HE).

Incuber à 37 °C , 5 % CO₂ le temps que les cellules adhèrent.

Dissoudre les produits et préparer des solutions dans le DMSO / milieu réactionnel ayant une concentration finale de 1 µM final à 10^{-7} M.

Après adhésion des cellules pendant 6 heures à 37 °C en présence de 5% CO₂, le milieu est remplacé par du RPMI 1640 0.1 % SVF + Glutamine +HE.

Pour la derivatisation, on utilise comme contrôle négatif 0.1 % SVF, comme contrôle positif 0 % SVF et comme témoin 0.1 % SVF + 30 ng/ml de b-FGF ou 10 ng/ml de a-FGF. On incube ensuite 24 heures à 37 °C en présence de 5 % CO₂.

Le deuxième jour les cellules sont rincées par 1 ml de PBS et 200µl de trypsine, puis elles sont récupérées dans l'isoton. On procède à la numération (n> 9µm)

Dans ce test de prolifération des cellules endothéliales induite par le b-FGF ou le a-FGF les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-5} M et 10^{-9} M.

Exemple 217**Modèle d'angiogenèse in-vitro**

5 Préparer les gels en distribuant dans chaque puits de chamberslide (Biocoat Cellware rat tail collagen, Type I, 8-well culturesides: Becton Dickinson 354630) 160 µl de matrigel dilué au 1/6 (Growth factor reduced Matrigel: Becton Dickinson 356230) dans du collagen (Rat Tail Collagène, type I: Becton Dickinson 354236). Laisser gélifier pendant 1 heure à 37°C.

10 Ensemencer les cellules endothéliales veineuses humaines (HUVEC ref:C-015-10C - cascade Biologics, INC) ou artérielles de porc (PAEC) à 15.10^3 cellules/puits dans 400 µl de milieu EBM (Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 10 µg/ml pour les HUVEC et DMEM + 3% SVF + Glutamine 2 mM + Sodium pyruvate 1 mM + Acides Aminés Non Essentiels 1% (GIBCO) pour les PAEC.

15 Stimuler avec le b-FGF (TEBU/Peptrotech) 10 ng/ml ou le a-FGF (TEBU/Peptrotech) 10 ng/ml en présence ou non des produits de l'invention pendant 24h à 37°C en présence de 5% CO₂.

Après 24 heures, fixer les cellules et colorer la lame au trichrome de Masson avant observation au microscope objectif X4 et analyse d'image (BIOCOM- logiciel Visiolab 2000).

Pour le test d'angiogénèse in vitro induite par le b-FGF ou le a-FGF, les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-7} M et 10^{-11} M.

Exemple 218**Modèle d'angiogenèse inflammatoire chez la souris**

L'angiogenèse est requise pour le développement des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, les IBD, mais aussi pour le développement des tumeurs solides. La formation de nouveaux vaisseaux permet non seulement la perfusion des tissus pathologiques mais également le transport de cytokines responsables de l'établissement de la chronicité de la maladie.

Le modèle décrit par Colville-Nash P et al (*D. JPET.*, 1995, vol 274 n°3, pp1463-1472) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse.

Les animaux, souris blanches non consanguines de 25g environ sont anesthésiés avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale.

Une poche d'air est créée sur le dos de la souris par injection de 3 ml d'air en sous-cutanée.

Après le réveil, les animaux reçoivent un traitement en général par gavage et reçoivent une injection de 0.5 ml d'adjuvant de Freund (Sigma) avec 0.1 % d'huile de croton (Sigma) dans la poche.

Sept jours après, les souris sont à nouveau anesthésiées et placées sur une plaque chauffante à 40°C. Un ml de rouge carmin (5% dans 10 % de gélatine – Aldrich Chemicals) est injecté à la veine de la queue. Les animaux sont ensuite mis à 4°C pendant 2-3 heures.

Les peaux sont ensuite prélevées et mises à sécher pendant 48 heures dans une étuve à 56°C. Les tissus secs sont pesés et mis dans 1.8 ml de tampon digestif (dithiothreitol 2 mM, Na₂HPO₄ 20mM, EDTA 1 mM, papaïne 12U/ml) pendant 24 heures.

Le colorant est alors dissout dans 0.2 ml de NaOH 5M. Les peaux sont centrifugées à 2000g pendant 10 mn. Les surnageants sont filtrés sur membranes d'acétate de cellulose 0.2 µm. Les filtrats sont lus dans un spectrophotomètre à 492 nm. contre une gamme étalon de rouge carmin.

Deux paramètres sont étudiés : le poids sec du granulome et la quantité de colorant après digestion des tissus.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (± sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 100mg/kg

Exemple 219

Modèle d'angiogenèse MATRIGEL chez la souris

Le modèle décrit par Passaniti and al. (*Laboratory Investigation* (1992) 67 (4) pp519-524) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse spécifiquement induite par le bFGF. A du Matrigel

(Beckton Dickinson) maintenu sous forme liquide à 4°C est ajouté du FGF2 (Peprotecch) à raison de 300 ng/ml. Après homogénéisation, le mélange (0.5ml) est injecté par voie sous-cutanée dans le bas du dos de souris noires femelles (C57/Bl6) de 20g environ préalablement anesthésiées avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale. Les animaux sont traités par gavage. Après 5 jours les souris sont à nouveau anesthésiées et la peau du bas du dos est prélevée, à ce stade, les différences qualitatives de vascularisation du granulome sont évaluées (scorées) et les granulomes sont photographiés. Un dosage de DNA dans les granulomes est ensuite effectué pour quantifier la cellularité de celui-ci. Pour cela, les granulomes isolés sont digérés par de la collagénase (3mg/ml) toute une nuit à 37°C. Après centrifugation à 850 g durant 10 min, le surnageant est écarté et le culot est remis en solution dans 1.2 ml de tampon PBS contenant 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂ et 5 mM de glucose. La quantité de DNA présente est mesurée à l'aide d'un kit (Cyquant-GR®, Molecular probe) suivant les instructions du fournisseur.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (\pm sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Pour les études histologiques, les granulomes sont prélevés avec le muscle et la peau, fixés une nuit dans une solution de formaldéhyde à 10% et inclus dans de la paraffine (Embedder Leica®). Les granulomes sont ensuite coupés à l'aide d'un microtome (Leica) et colorés avec le colorant Trichrome de Mason. La néo vascularisation des granulomes est alors évaluée. Les niveaux de vascularisation sont compris entre une valeur 0 et 5.

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 100mg/kg

Exemple 220

Modèle d'angiogenèse tumorale chez la souris

Ce modèle permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse spécifiquement induite par le développement tumoral. Des souris C56/Bl6 de 20g environ sont anesthésiées avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale. Les tumeurs sont établies par injection sous cutanée sur le dos de cellules Lewis Lung de souris à raison de 2×10^5 cellules/souris. Après 5 jours, les souris sont traitées tous les jours par

gavage. La taille des tumeurs est mesurée 2 fois par semaine durant 21 jours et le volume tumoral est calculé en utilisant la formule : $[\pi/6(\omega_1 \times \omega_2 \times \omega_2)]$, où ω_1 représente le plus grand diamètre et ω_2 représente le plus petit diamètre.

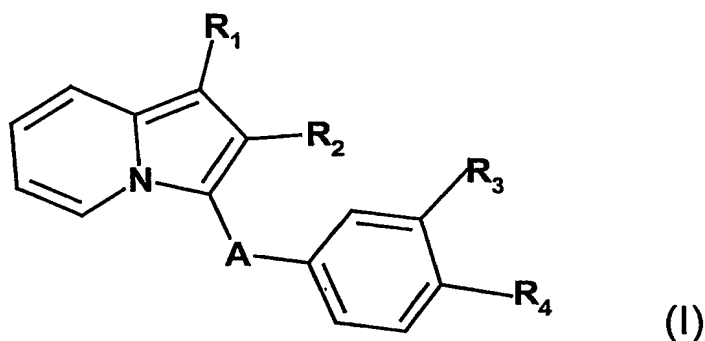
5 Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (\pm sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 100mg/kg

REVENDICATIONS

1. Composés de formule I,

5



dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

10

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$
- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

15

20

25

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
 - cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
 - n représente un nombre entier de 0 à 5,
 - m représente un nombre entier de 1 à 5,
 - R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
 - R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk ,
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogénure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-, -SO- ou -SO₂-,
- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
- -Alk-COOR₇
 - -NR₅R₆
 - -NH-Alk-COOR₇
 - -NH-COO-Alk
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk

- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-CO-Alk
- -N(R₁₁)-CO-CF₃
- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR₉R₁₀
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -O-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R₅, R₆, et R₇, ont la signification donnée précédemment pour R₁ et

- R₉ et R₁₀ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, à conditions toutefois que lorsque R₃ représente un radical alcoxy et R₄ représente un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ ou un radical hydroxy, R₁ ne représente pas un radical alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle

- R₁ représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk

- -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
 - cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
 - n représente un nombre entier de 0 à 5,
 - m représente un nombre entier de 1 à 5,
 - R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
 - R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk,
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R₂ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone
- A représente un radical -CO-, -SO₂-,

- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule

- $-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NH}-\text{COO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{CF}_3$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{HetN}$

dans lesquels n, m, Alk, R_5 , R_6 , et R_7 , ont la signification donnée précédemment pour R_1 et

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical $-\text{Alk}-\text{COOR}_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle

- R_1 représente, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOH}$ dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule $-\text{O}-\text{Alk}-\text{Ph}$ dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement

substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph, un radical de formule -NH-SO₂-Ph ou radical de formule -NH-CO-NH-Ph,

- 5 - **R₂** représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - **A** représente un radical -CO-,
 - **R₃** et **R₄** différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyl de 2 à 6 atomes de carbone,
 10 éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

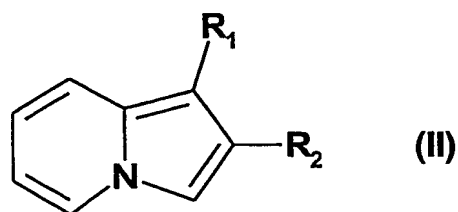
4. Composé de formule I, selon la revendication 1, choisi parmi les composés suivants :

- (4-amino 3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
 - acide 3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
 15 - acide 2-{{3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl} oxy} acétique
 - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
 - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
 20 - acide 4-({3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl} oxy} méthyl) benzoïque
 - acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
 - 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
 25 - acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
 - acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
 - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthyl indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
 - acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
 30 - acide 2-amino-5-({1- {[(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino}-2-méthyl indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

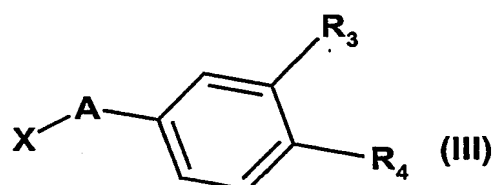
35 5. Procédé de préparation des composés de formule I selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que

A) l'on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



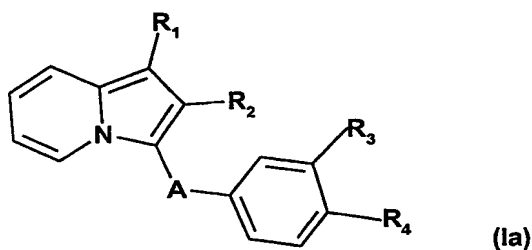
dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée pour la formule I mais R_2 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical d'halogénure d'alkyle,

5 avec un dérivé de formule III,

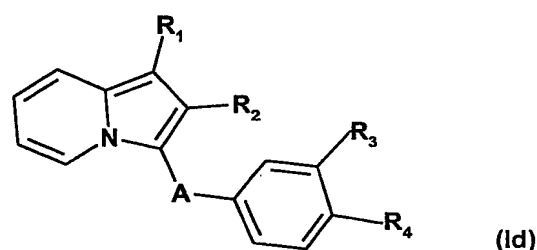


dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_3 ou R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical nitro, un radical trifluoroacétamido, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia, Id ou Ik,

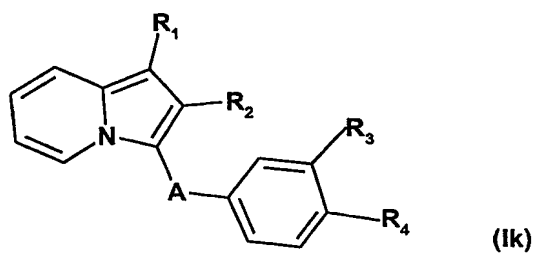
10



R_3 et /ou $R_4 = -NO_2$



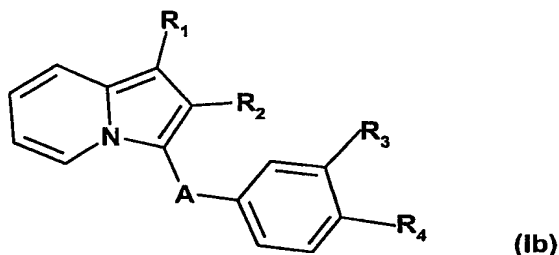
R_3 et /ou $R_4 = -CO_2Alkyl$



R_3 et /ou $R_4 = -NH-COCF_3$

et ensuite,

- a) on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Ib,



R_3 et /ou $R_4 = -NH_2$

dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical amino, lesquels ensuite composés de formule Ib

- sont soumis l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de la formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone) un radical $-NH-Alk-NR_5R_6$ ou un radical $-NH-Alk-COOR_7$ (dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène) à partir duquel par une saponification ultérieure on obtient les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-Alk-COOR_7$ dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène,

ou

- sont soumis à une acylation pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un

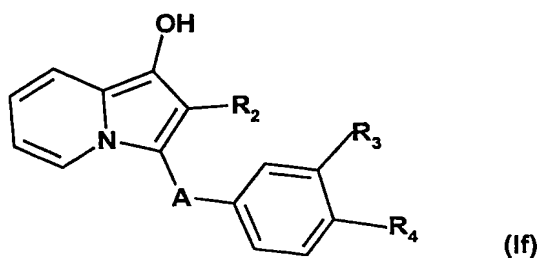
radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$,

ou

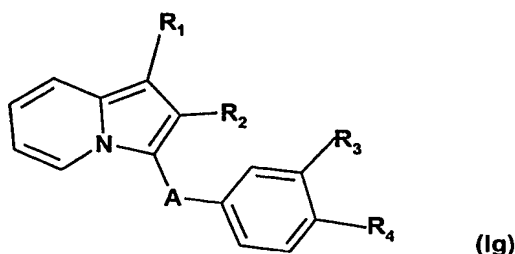
- sont soumis à une sulfonylation, pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$

- b) on soumet les composés de formule Id dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyl à une saponification pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

- c) on soumet lorsque R_1 représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à l'action de l'acide trifluoroacétique ou les composés de formule Id à une hydrogénation, pour obtenir les composés de formule If,



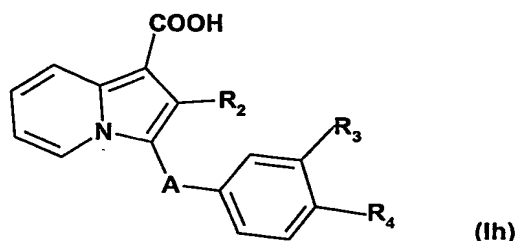
dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et ensuite que l'on soumet les composés de formule If à une O-alkylation pour obtenir les composés de formule Ig,



dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-O-(CH_2)_n-cAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$ un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$ un radical $-O-Alk-O-R_8$, - qui lorsque R_8 représente un radical $-COCH_3$ peut donner par saponification ultérieure un radical $-O-Alk-OH$ - ou un radical $-O-Alk-CN$ qui par traitement avec de l'hydroxylamine conduit à un radical $-O-Alk-C(NH_2)=NOH$,

ou

- d) on soumet lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule Ia à une saponification pour obtenir les composés de formule Ih,



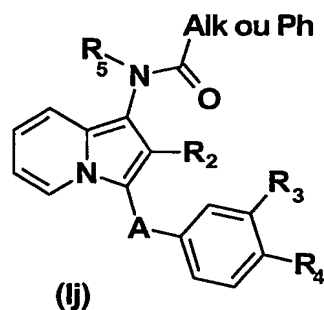
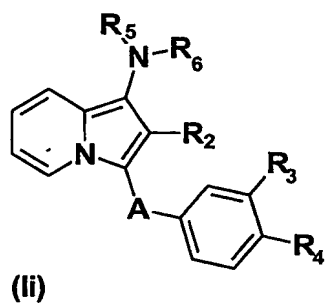
dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, lesquels ensuite sont soumis à l'action d'un dérivé d'amine pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-Alk$ ou à l'action d'un dérivé d'acide aminé pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$

ou

- e) on soumet lorsque R_1 représente un radical $-NH-CO_2tButyle$ les composés de formule Ia ou Id

- soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule Ii,

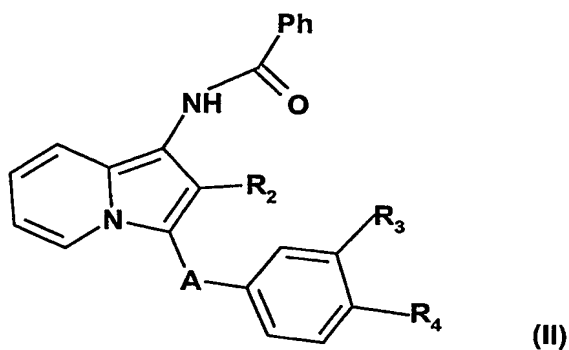
- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène, suivie d'une éventuelle alkylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un radical alkyle



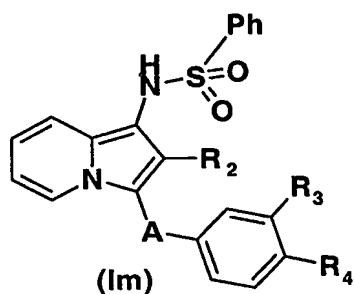
ou

- f) on soumet lorsque R_1 représente un radical $-NH-CO_2tButyle$ les composés de formule Ik

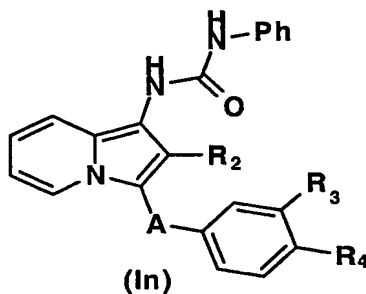
- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule II



- soit à une déprotection suivie d'une sulfonylation pour obtenir les composés de formule Im



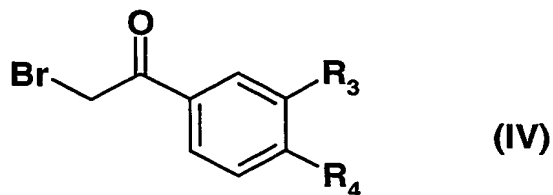
- soit à une déprotection suivie d'un traitement par un phénylisocyanate pour obtenir les composés de formule In



5

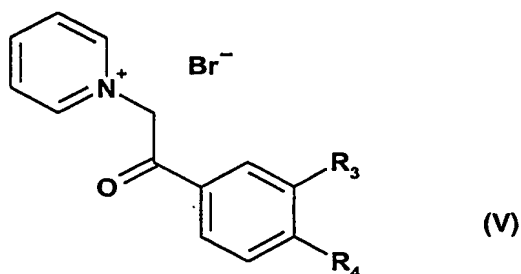
OU

- 10 B) lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical d'halogénure d'alkyle et A représente un radical $-\text{CO}-$, on fait réagir la pyridine avec une bromoacétophénone de formule IV,



15

pour obtenir les composés de formule V,



lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate
d'éthyle ou un dérivé halogéné de crotonate d'éthyle en présence d'un oxydant
pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical
éthoxycarbonyl et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical
d'halogénure d'alkyle.

6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de
formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en
association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des
maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des
carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que le carcinomes de
poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le
cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des
lymphomes, et des leucémies.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de
maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie,
des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses
endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de

l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

- 5 **10.** Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.
- 10 **11.** Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).
- 15 **12.** Utilisation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

FIGURE 1
SCHEMA GENERAL DE SYNTHÈSE

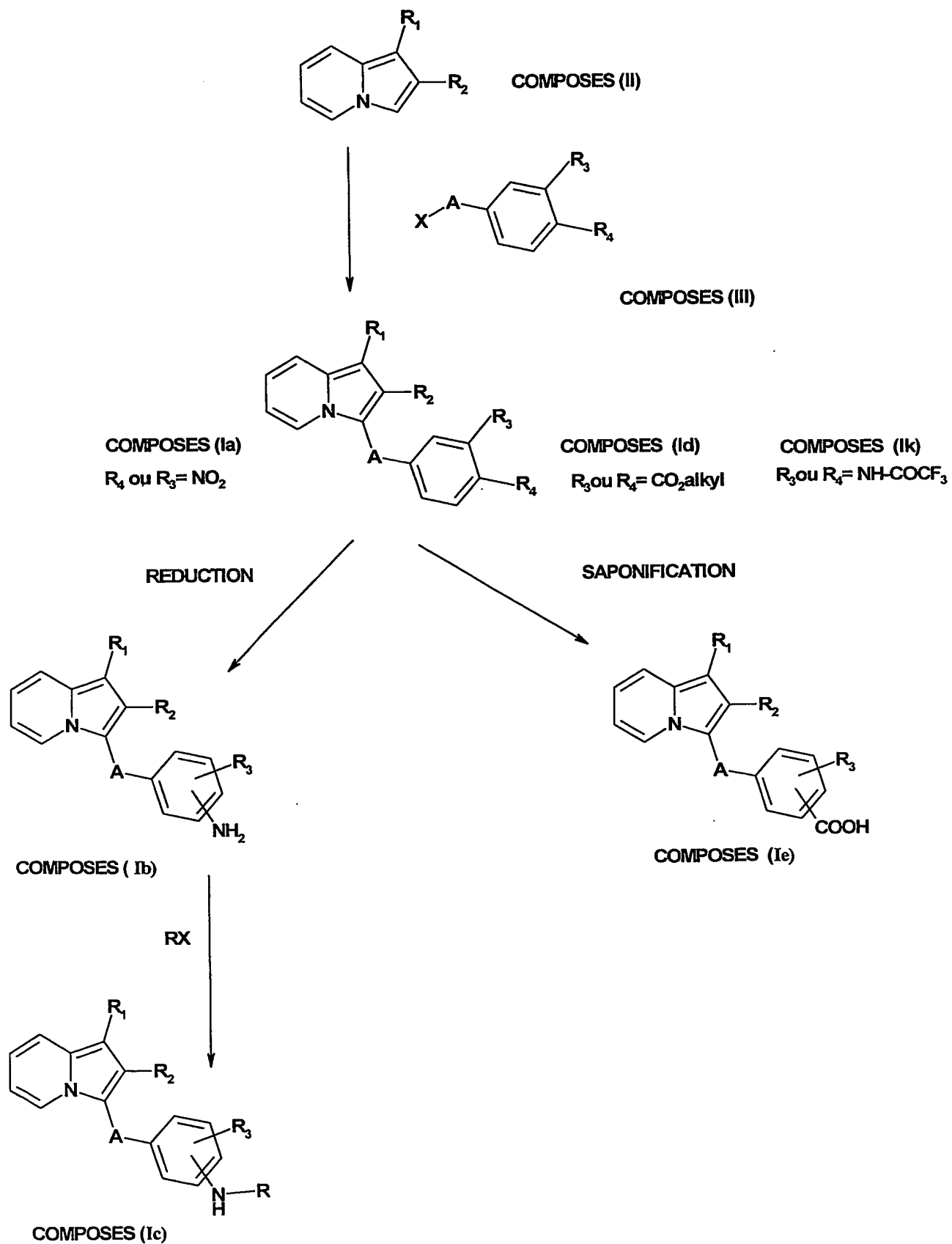
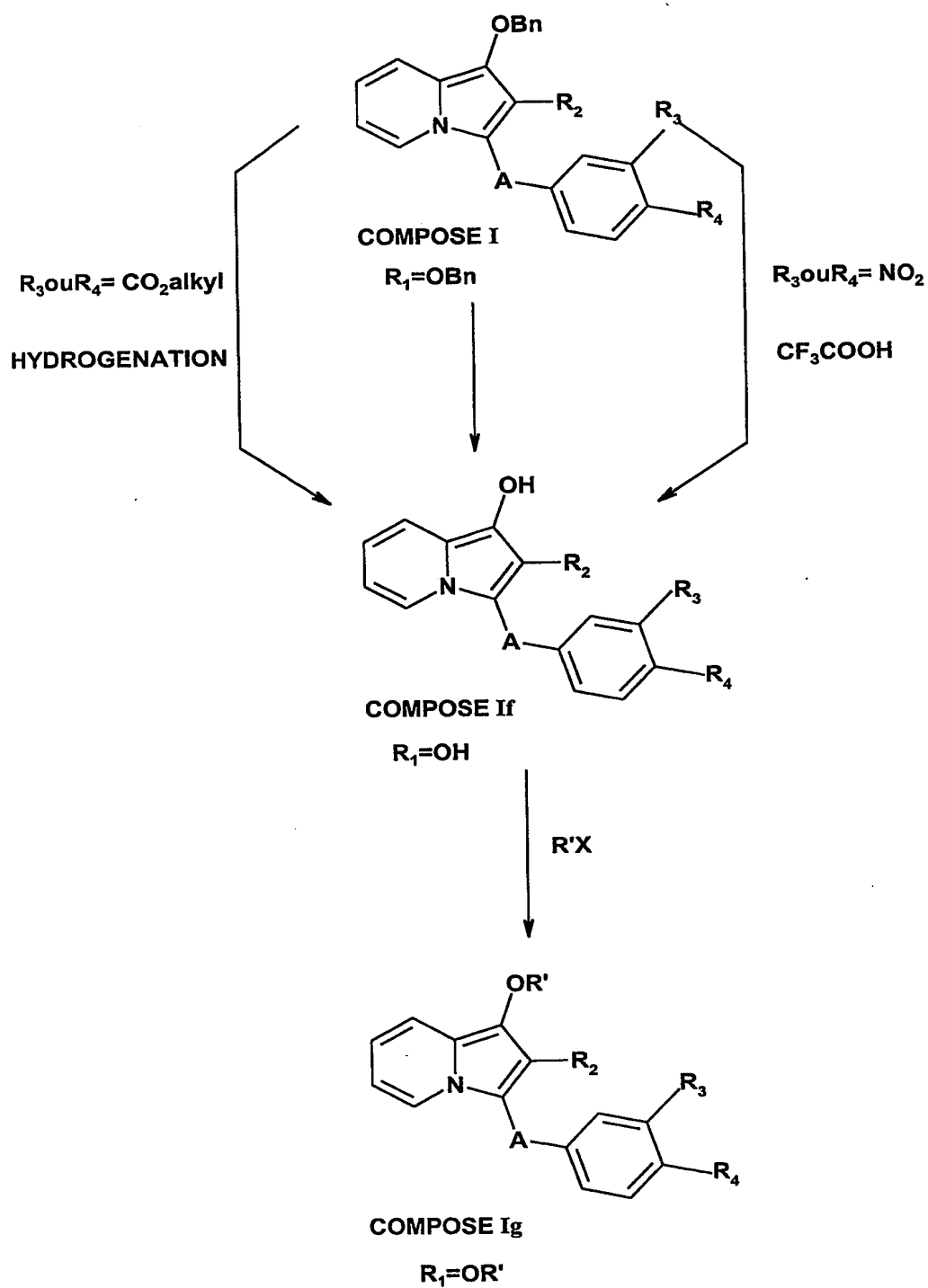


FIGURE 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 A61P9/00 A61P29/00
 //(C07D471/04,221:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 71129 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 30 November 2000 (2000-11-30) abstract; claims 1,10	1,7,8
A	EP 0 235 111 A (SANOFI SA) 2 September 1987 (1987-09-02) cited in the application page 3, line 21 - line 30; claim 1	1,8,9
A	EP 0 097 636 A (SANOFI SA) 4 January 1984 (1984-01-04) cited in the application page 2, line 9 - line 18	1,8,9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2003

Date of mailing of the international search report

19/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/01030

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0071129	A	30-11-2000	AU 4852400 A	12-12-2000
			BR 0010482 A	23-04-2002
			CA 2373990 A1	30-11-2000
			CN 1351498 T	29-05-2002
			CZ 20014169 A3	16-10-2002
			EP 1183033 A1	06-03-2002
			HU 0301005 A2	28-07-2003
			JP 2003500359 T	07-01-2003
			NO 20015650 A	20-11-2001
			WO 0071129 A1	30-11-2000
EP 0235111	A	02-09-1987	FR 2594438 A1	21-08-1987
			AT 62485 T	15-04-1991
			AU 587525 B2	17-08-1989
			AU 6884687 A	20-08-1987
			BE 1006666 A4	16-11-1994
			CA 1310965 C	01-12-1992
			CZ 8700977 A3	17-07-1996
			DD 264436 A5	01-02-1989
			DE 3769174 D1	16-05-1991
			DK 74087 A	15-08-1987
			EP 0235111 A1	02-09-1987
			ES 2040276 T3	16-10-1993
			FI 870629 A ,B,	15-08-1987
			GR 3001883 T3	23-11-1992
			HU 43604 A2	30-11-1987
			IE 59656 B1	09-03-1994
			IL 81358 A	10-03-1991
			JP 2547004 B2	23-10-1996
			JP 62192380 A	22-08-1987
			LT 2140 R3	15-09-1993
			LT 2141 R3	15-09-1993
			LV 5090 A3	10-06-1993
			LV 5106 A3	10-06-1993
			NO 870579 A ,B,	17-08-1987
			NZ 219274 A	26-04-1989
			OA 8481 A	29-07-1988
			PH 24830 A	30-10-1990
			PL 264078 A1	21-07-1988
			PL 153650 B1	31-05-1991
			PT 84277 A ,B	01-03-1987
			SK 97787 A3	02-12-1998
			SU 1486064 A3	07-06-1989
			SU 1528321 A3	07-12-1989
			US 4957925 A	18-09-1990
			US 5017579 A	21-05-1991
			US 4994474 A	19-02-1991
			US 5039700 A	13-08-1991
			US 5147878 A	15-09-1992
			US 5182291 A	26-01-1993
			US 5215988 A	01-06-1993
			YU 21287 A1	31-08-1988
			YU 46588 A1	31-08-1989
			ZA 8700471 A	28-09-1988
EP 0097636	A	04-01-1984	FR 2528845 A1	23-12-1983
			AT 15042 T	15-09-1985
			AU 553758 B2	24-07-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 03/01030

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0097636	A	AU 1542483 A	20-12-1984
		BE 897059 A1	16-12-1983
		CA 1195979 A1	29-10-1985
		CS 8304401 A2	13-06-1985
		DD 210046 A5	30-05-1984
		DE 3360609 D1	26-09-1985
		DK 276183 A ,B,	18-12-1983
		EP 0097636 A1	04-01-1984
		ES 8403900 A1	01-07-1984
		FI 832209 A ,B,	18-12-1983
		GR 78285 A1	26-09-1984
		HU 189298 B	30-06-1986
		IE 55429 B1	12-09-1990
		IL 68778 A	31-10-1986
		JP 1706282 C	27-10-1992
		JP 3072072 B	15-11-1991
		JP 59080682 A	10-05-1984
		KR 8701065 B1	27-05-1987
		NO 832176 A ,B,	19-12-1983
		NZ 204608 A	13-09-1985
		PT 76876 A ,B	01-07-1983
		SU 1194272 A3	23-11-1985
		US 4499095 A	12-02-1985
		YU 133183 A1	28-02-1986
		ZA 8303875 A	29-02-1984

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PO 03/01030

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 A61P9/00 A61P29/00 //(C07D471/04, 221:00, 209:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 00 71129 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 30 novembre 2000 (2000-11-30) abrégé; revendications 1,10 ---	1,7,8
A	EP 0 235 111 A (SANOFI SA) 2 septembre 1987 (1987-09-02) cité dans la demande page 3, ligne 21 - ligne 30; revendication 1 ---	1,8,9
A	EP 0 097 636 A (SANOFI SA) 4 janvier 1984 (1984-01-04) cité dans la demande page 2, ligne 9 - ligne 18 -----	1,8,9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div style="width: 45%;"> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*&* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">9 septembre 2003</div>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">19/09/2003</div>	
Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Alfaro Faus, I</div>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/01030

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0071129	A	30-11-2000	AU 4852400 A	12-12-2000
			BR 0010482 A	23-04-2002
			CA 2373990 A1	30-11-2000
			CN 1351498 T	29-05-2002
			CZ 20014169 A3	16-10-2002
			EP 1183033 A1	06-03-2002
			HU 0301005 A2	28-07-2003
			JP 2003500359 T	07-01-2003
			NO 20015650 A	20-11-2001
			WO 0071129 A1	30-11-2000
EP 0235111	A	02-09-1987	FR 2594438 A1	21-08-1987
			AT 62485 T	15-04-1991
			AU 587525 B2	17-08-1989
			AU 6884687 A	20-08-1987
			BE 1006666 A4	16-11-1994
			CA 1310965 C	01-12-1992
			CZ 8700977 A3	17-07-1996
			DD 264436 A5	01-02-1989
			DE 3769174 D1	16-05-1991
			DK 74087 A	15-08-1987
			EP 0235111 A1	02-09-1987
			ES 2040276 T3	16-10-1993
			FI 870629 A ,B,	15-08-1987
			GR 3001883 T3	23-11-1992
			HU 43604 A2	30-11-1987
			IE 59656 B1	09-03-1994
			IL 81358 A	10-03-1991
			JP 2547004 B2	23-10-1996
			JP 62192380 A	22-08-1987
			LT 2140 R3	15-09-1993
			LT 2141 R3	15-09-1993
			LV 5090 A3	10-06-1993
			LV 5106 A3	10-06-1993
			NO 870579 A ,B,	17-08-1987
			NZ 219274 A	26-04-1989
			OA 8481 A	29-07-1988
			PH 24830 A	30-10-1990
			PL 264078 A1	21-07-1988
			PL 153650 B1	31-05-1991
			PT 84277 A ,B	01-03-1987
			SK 97787 A3	02-12-1998
			SU 1486064 A3	07-06-1989
			SU 1528321 A3	07-12-1989
			US 4957925 A	18-09-1990
			US 5017579 A	21-05-1991
			US 4994474 A	19-02-1991
			US 5039700 A	13-08-1991
			US 5147878 A	15-09-1992
			US 5182291 A	26-01-1993
			US 5215988 A	01-06-1993
			YU 21287 A1	31-08-1988
			YU 46588 A1	31-08-1989
			ZA 8700471 A	28-09-1988
EP 0097636	A	04-01-1984	FR 2528845 A1	23-12-1983
			AT 15042 T	15-09-1985
			AU 553758 B2	24-07-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/01030

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0097636	A	AU 1542483 A	20-12-1984
		BE 897059 A1	16-12-1983
		CA 1195979 A1	29-10-1985
		CS 8304401 A2	13-06-1985
		DD 210046 A5	30-05-1984
		DE 3360609 D1	26-09-1985
		DK 276183 A ,B,	18-12-1983
		EP 0097636 A1	04-01-1984
		ES 8403900 A1	01-07-1984
		FI 832209 A ,B,	18-12-1983
		GR 78285 A1	26-09-1984
		HU 189298 B	30-06-1986
		IE 55429 B1	12-09-1990
		IL 68778 A	31-10-1986
		JP 1706282 C	27-10-1992
		JP 3072072 B	15-11-1991
		JP 59080682 A	10-05-1984
		KR 8701065 B1	27-05-1987
		NO 832176 A ,B,	19-12-1983
		NZ 204608 A	13-09-1985
		PT 76876 A ,B	01-07-1983
		SU 1194272 A3	23-11-1985
		US 4499095 A	12-02-1985
		YU 133183 A1	28-02-1986
		ZA 8303875 A	29-02-1984

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.